(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107098971 B
(45)授权公告日 2020.07.10

(21)申请号 201611048984.6

(22)申请日 2012.05.04

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107098971 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(30)优先权数据
61/482,802 2011.05.05 US

(62)分案原申请数据
201280033175.1 2012.05.04

(73)专利权人 默克专利股份有限公司
地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 H·罗梅拉尔 J·A·库尔克曼
M·J·S·桑德斯 A·于尼安
Y·克瓦柴科
A·E·I·普劳德福特 A·维卡里
D·布兰尼克尔 L·切瓦莱特
O·莱热

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 李程达

(51)Int.Cl.
C07K 16/24(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006/054059 A1,2006.05.26,
WO 2008/047134 A2,2008.04.24,
M.Arbabi Ghahroudi et al.,.Selection and identification of single domain antibody fragments from camel heavy-chain antibodies.《FEBS Letters》.1997,第414卷521-526.

审查员 刘树柏

权利要求书1页 说明书205页
序列表358页 附图44页

(54)发明名称

抗IL-17A,IL-17F和/或IL17-A/F的氨基酸序列以及包含其的多肽

(57)摘要

本公开内容涉及抗(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中任一项的氨基酸序列,以及包含一个或多个此类氨基酸序列或基本上由其组成的化合物或构建体、特别是蛋白质和多肽。

CN 107098971 B

1.抗原结合多肽,其包含至少一个第一免疫球蛋白单可变结构域(ISV)和至少一个第二ISV,

其中所述第一ISV包含:

a)CDR1,其

(i)氨基酸序列是SYVVG;或

(ii)氨基酸序列是SYVMG;

b)CDR2,其

(i)氨基酸序列是AISGSGDSIYYAVSEKD;或

(ii)氨基酸序列是AISGSGESIYYAVSEKG;和

c)CDR3,其氨基酸序列是DQEFGYLRFGRSEY;

并且其中所述第二ISV包含:

a)CDR1,其氨基酸序列是AMG;

b)CDR2,其是

(i)氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG;或

(ii)氨基酸序列AISATGDDTYYADSVKG;和

c)CDR3,其是

(i)氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN;或

(ii)氨基酸序列RRGLYYVWDANDYEN;

其中所述多肽特异性结合人IL-17A、人IL-17F和/或人IL-17A/F。

2.根据权利要求1的抗原结合多肽,其中每个特异性结合被表征为通过表面等离子体共振所测的特异性结合解离速率(k_{off}速率)在$10^{-4}s^{-1}$和$10^{-6}s^{-1}$之间。

3.根据权利要求1的抗原结合多肽,其中每个特异性结合以通过表面等离子体共振所测的小于1nM的解离常数(K_D)发生。

4.根据权利要求1的抗原结合多肽,其中所述多肽还包含轻链可变结构域,重链可变结构域和/或单可变结构域(VHH)。

5.根据权利要求1的抗原结合多肽,其中与和野生型人IL-17F序列的结合相比,所述多肽以降低的亲和力结合IL-17F突变体,其中所述IL-17F突变体包含R47A、I86A和N89A中的一个或多个突变。

6.根据权利要求1的抗原结合多肽,其中与和野生型人IL-17A的结合相比,所述多肽以降低的亲和力结合IL-17A突变体,其中所述IL-17A突变体包含L74A、Y85A和N88A中的一个或多个突变。

7.根据权利要求1所述的抗原结合多肽在制备用于治疗关节炎或与IL-17A/F有关的疾病的药物中的用途。

8.根据权利要求7所述的用途,其中所述关节炎选自类风湿关节炎,骨关节炎和幼年型慢性关节炎。

9.根据权利要求7所述的用途,其中所述与IL-17A/F有关的疾病选自多发性硬化症、银屑病和哮喘。

10.药物组合物,其包含根据权利要求1所述的抗原结合多肽和药学上可接受的赋形剂。

抗IL-17A,IL-17F和/或IL17-A/F的氨基酸序列以及包含其的多肽

[0001] 本申请是申请号为201280033175.1的分案申请。

[0002] 本发明涉及抗(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中任一项的氨基酸序列,以及包含一个或多个此类氨基酸序列或基本上由其组成的化合物或构建体、特别是蛋白质和多肽(在本文中也分别称作“本发明的氨基酸序列”,“本发明的化合物”和“本发明的多肽”)。

[0003] 如本文中进一步描述的,优选地,本发明的氨基酸序列是免疫球蛋白单可变结构域(“ISV”)。免疫球蛋白单可变结构域是这样的氨基酸序列,其:

[0004] -包含免疫球蛋白折叠,或其在适当的条件下(例如生理条件)能够形成免疫球蛋白折叠(即通过折叠),即从而形成免疫球蛋白可变结构域(例如VH、VL或VHH结构域);

[0005] 以及其

[0006] -形成(或在这种合适的条件下能够形成)包含功能性抗原结合活性的免疫球蛋白可变结构域(在其不需要与另一免疫球蛋白可变结构域相互作用(例如VH-VL相互作用)以形成功能性抗原结合位点的意义上)。

[0007] 本发明的为ISV的氨基酸序列在本文中也被称为“本发明的ISV”。适用于本发明的免疫球蛋白单可变结构域的一些优选的实例从本文中进一步的描述中将变得清楚,且例如包括VHH和/或(其它)纳米抗体(优选的),例如人源化VHH或骆驼源化VH,例如骆驼源化人VH,dAb和(单)结构域抗体。

[0008] 本发明还涉及编码所述氨基酸序列和多肽的核酸(在本文中也称作“本发明的核酸”或“本发明的核苷酸序列”);涉及用于制备所述氨基酸序列和多肽的方法;涉及表达或能够表达所述氨基酸序列或多肽的宿主细胞;涉及组合物、特别是药物组合物,其包含所述氨基酸序列、多肽、核酸和/或宿主细胞;以及涉及所述氨基酸序列或多肽、核酸、宿主细胞和/或组合物的用途,特别是用于预防、治疗或诊断目的,例如本文中所提及的预防、治疗或诊断目的。

[0009] 从本文中的其它描述中,本发明的其它方面、实施方案、优势和应用将变得清楚。贯穿本说明书的文本引用了数篇文献。每一篇本文中所引用的文献(包括所有的专利、专利申请、科学出版物、生产商详述、指导等)(无论在上文还是下文中)都在此以其全部通过引用而并入。本文中没有任何内容被解释为承认本发明无权由于在先发明而先于这些公开。

[0010] 白细胞介素-17A(IL-17A在文献中也称作IL-17)是源自T-细胞的促炎分子,其刺激上皮、内皮和成纤维细胞来产生其他炎性细胞因子和趋化因子,包括IL-6,IL-8,G-CSF和MCP-1[见Yao,Z.等人,J.Immunol.,122(12):5483-5486(1995);Yao,Z.等人,Immunity,3(6):811-821(1995);Fossiez,F.,等人,J.Exp.Med.,183(6):2593-2603(1996);Kennedy,J.,等人,J.Interferon Cytokine Res.,16(8):611-7(1996);Cai,X.Y.,等人,Immunol.Lett,62(1):51-8(1998);Jovanovic,D.V.,等人,J.Immunol.,160(7):3513-21(1998);Laan,M.,等人,J.Immunol..162(4):2347-52(1999);Linden,A.,等人,Eur Respir J,15(5):973-7(2000);和Aggarwal,S.and Gurney,A.L.,J Leukoc Biol,71(1):1-8

(2002)]。IL-17A也与其它细胞因子(包括TNF-α和IL-1β)协同作用以进一步诱导趋化因子表达(Chabaud,M.,等人,J.Immunol.161(1):409-14(1998))。IL-17A在各种类型的细胞上显示出多效的生物活性。IL-17A也具有诱导ICAM-1表面表达、T细胞增殖及CD34+人祖细胞生长及分化成为嗜中性粒细胞的能力。IL-17A也在骨代谢中被涉及到,并且其已被提出在以存在活化的T细胞及TNF-α产生为特征的病理状态(例如类风湿性关节炎及骨植入物松动)中起重要作用(Van Bezooijen等人,J.Bone Miner.Res.,14:1513-1521[1999])。发现与源自正常个体或骨关节炎患者的滑膜组织的活化的T细胞相比,源自类风湿性关节炎患者的滑膜组织的活化的T细胞分泌更大量IL-17A(Chabaud等人,Arthritis Rheum.,42:963-970[1999])。曾提出,此促炎细胞因子主动地促成类风湿性关节炎中的滑膜炎症。除了其促炎作用之外,IL-17A似乎通过另一种机制促成类风湿性关节炎的病理学。例如,IL-17A被显示诱导破骨细胞分化因子(ODF)mRNA在成骨细胞中的表达(Kotake等人,J.Clin.Invest.,103:1345-1352[1999])。ODF刺激祖细胞分化成为破骨细胞,所述破骨细胞参与骨再吸收。由于IL-17A的水平在类风湿性关节炎患者的滑膜液中显著增加,似乎IL-17A诱导的破骨细胞形成在类风湿性关节炎的骨再吸收中起关键性作用。IL-17A也被认为在某些其它自身免疫病症中起关键作用,所述病症为例如多发性硬化症(Matusevicius等人,Mult.Scler.,5:101-104(1999);Kurasawa,K.,等人,Arthritis Rheu 43(li):2455-63(2000))和银屑病(Teunissen,M.B.,等人,J Invest Dermatol 1 11(4):645-9(1998);Albanesi,C.,等人,J Invest Dermatol 115(1):81-7(2000);and Homey,B.,等人,J.Immunol.164(12:6621-32(2000))。

[0011] IL-17A还被显示(通过细胞内信号传导)刺激人巨噬细胞中的Ca2+流入和[cAMP]减少(Jovanovicetal.,J.Immunol.,160:3513[1998])。IL-17A诱导成纤维细胞中NF-KB的活化,[Yao等人,Immunity,3:811(1995),Jovanovic等人,见上],且其诱导巨噬细胞中NF-κB和有丝分裂原活化的蛋白激酶的活化(Shalom-Barek等人,J.Biol.Chem.,273:27467[1998])。此外,IL-17A与参与骨和软骨生长的哺乳动物细胞因子样因子7共享序列相似性。

[0012] 白细胞介素17A现在被认为是细胞因子新型家族的原型成员(见Gaffen的综述,2009Nature Review Immunology 9:556-567)。对人和其它脊椎动物基因组的大规模测序显示了存在编码与IL-17A明显相关的蛋白的其它基因,从而定义了细胞因子的新家族。在人和小鼠中有至少6个IL-17家族的成员(包括IL-17B,IL-17C,IL-17D,IL-17E和IL-17F)以及6个相关的受体IL-17RA,IL-17RB,IL-17RC(也已知为IL-17RL),IL-17RD和IL-17RF(Gaffen,同上)。一个此种IL-17成员(称作IL-17F)被显示结合人IL-17受体(IL-17R)(Yao等人,Cytokine,9(11):794-800(1997))。起初的表征提示,与IL-17A相似,数个此种新鉴定的分子具有调节免疫功能的能力。对于这些因子中的数个鉴别了强力的炎性作用并且逐渐显现的与主要人类疾病的关联提示这些蛋白在炎性过程中可能具有显著作用且可为治疗性干预提供机会。

[0013] 编码人IL-17F的基因位于临近编码IL-17A的基因处(Hymowitz,S.G.,等人,EmboJ,20(19):5332-41(2001))。IL-17A与IL-17F享有约50%氨基酸同一性,而IL-17家族的其它成员享有更有限的15-27%氨基酸同一性,提示IL-17A与IL-17F形成IL-17家族内独特的亚组(Starnes等人,J Immunol,167(8):4137-40(2001);Aggarwal and Gurney J.Leukoc Biol,71(1):1-8(2002))。IL-17F似乎与IL-17A具有相似的生物学作用,并且能够促进来自

多种细胞的IL-6,IL-8和G-CSF的产生。与IL-17A相似,其能够诱导软骨基质释放并抑制新的软骨基质形成(见US-2002-0177188-A1,公开于2002年11月28日)。因此,与IL-17A相似,IL-17F可潜在地促成炎性病症的病理。

[0014] 最近,观察到了IL-17A和IL-17F在T细胞中被白细胞介素23(IL-23)的作用诱导(Aggarwal等人,J.Biol.Chem.,278(3):1910-4(2003))。IL-17A与IL-17F享有相似的染色体定位和显著的序列相似性以及IL-17A和IL-17F似乎是以相同的细胞群响应于特定刺激而被诱导的这些观察结果引起鉴别出新的人细胞因子,其由IL-17A与IL-17F的共价(通过2个二硫键)异二聚体(在本文中称作IL-17A/F)构成,也参见WO05/010044,Wright等人,J.Biol.Chem.,282:13447(2007);Kawaguchi等人,J.Allergy Clin.Immunol.,114:1265(2004);和Kolls,JK等人,Immunity,21:467(2004)。

[0015] 本发明的氨基酸序列、多肽和组合物可一般性地用于调节、特别是抑制和/或防止IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项与IL-17RA和/或IL-17RC复合物的结合,并因此调节、特别是抑制或防止由IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项与IL-17RA和/或IL-17RC复合物的结合所介导的信号传导,以调节其中IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项与IL-17RA和/或IL-17RC复合物的结合所参与的生物学通路,和/或调节与所述信号传导或这些通路相关的生物学机制、应答和效果。虽然IL-17受体复合物的化学计量学未被确定,认为IL-17A,IL-17F和IL-17A/F通过IL-17RA和/或IL-17RC的二聚体和/或三聚体进行信号传导(Gaffen,同上)。

[0016] 这样,本发明的氨基酸序列、多肽和组合物可用于预防和治疗(如本文所定义的)免疫相关的疾病和病症(在本文中称作“本发明的免疫相关疾病和病症”)。通常,“本发明的免疫相关疾病和病症”可被定义为下述疾病和病症:其可分别通过向有需要的受试者(即患有所述疾病或病症或具有其至少一种症状和/或处于吸引或产生所述疾病或病症的风险中)适当施用(特别是其药学活性量的)本发明的多肽或组合物和/或针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意或针对其中涉及IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意的生物学通路或机制的已知活性成分而被预防和/或治疗。基于本文的公开,此类本发明的免疫相关疾病和病症的实例对于本领域技术人员将是清楚的,并且例如包括下列疾病和病症:系统性红斑狼疮,类风湿关节炎,骨关节炎,幼年型慢性关节炎,脊柱关节病,系统性硬化病,特发性炎性肌病,舍格伦综合征,全身性血管炎,结节病,自身免疫性溶血性贫血,自身免疫性血小板减少症,甲状腺炎,糖尿病,免疫介导的肾脏疾病,中枢及外周神经系统的脱髓鞘性疾病例如多发性硬化症,特发性脱髓鞘性多发性神经病或格林-巴利综合征,慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,肝胆疾病例如感染性的,自身免疫性慢性活动性肝炎,原发性胆汁性肝硬化,肉芽肿性肝炎,以及硬化性胆管炎,炎症性肠道疾病,谷蛋白敏感性肠病,惠普尔病,自身免疫性疾病或免疫介导的皮肤疾病包括大疱性皮肤病、多形性红斑和接触性皮炎、银屑病,过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏和荨麻疹,免疫性肺病例如嗜酸细胞性肺炎、特发性肺纤维化和超敏性肺炎,移植相关的疾病包括移植物排斥和移植物抗宿主病。

[0017] 特别地,本发明的氨基酸序列,多肽和组合物可用于预防和治疗本发明的免疫相关疾病和病症,所述疾病和病症的特征在于过量和/或不希望的由IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意或其中涉及IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的

任意的通路介导的信号传导。基于本文的公开，此种本发明的免疫相关疾病和病症的实例对于本领域技术人员而言也将是清楚的。

[0018] 因此(不受限于此)，本发明的氨基酸序列和多肽可例如被用于预防和/或治疗所有下述疾病和病症：其目前正在以可调节由IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意介导的信号传导的活性成分来预防或治疗，例如上文所引用的现有技术中所提及的那些。还料想了本发明的多肽可被用于预防和/或治疗所有下述疾病和病症：用所述活性成分对其进行的治疗目前正在被开发，已被提出或者未来将被提出或开发。此外，料想了，由于如本文中进一步描述的它们的有利特性，本发明的多肽可被用于预防和治疗所述已知活性成分正在被用于或将被提出或开发用于的疾病和病症外的其它疾病和病症；和/或本发明的多肽可提供用于治疗本文所述疾病或病症的新方法和方案。

[0019] 由本文中的进一步公开，本发明的氨基酸序列和多肽的其它应用和用途对于本领域技术人员将变得清楚。

[0020] 一般地，本发明的目的是：提供药学活性试剂以及包含其的组合物，其可用于诊断、预防和/或治疗本发明的免疫相关疾病和病症以及本文所提及的其它疾病和病症；以及提供用于诊断、预防和/或治疗此类疾病和病症的方法，所述方法涉及施用和/或使用此类试剂和组合物。

[0021] 具体地，本发明的目的在于提供与目前所使用的和/或本领域中已知的试剂、组合物和/或方法相比，具有某些优势的药学活性试剂、组合物和/或方法。从下文中的进一步描述，这些优势将变得清楚。

[0022] 更具体地，本发明的目的在于提供可用作药学活性试剂的治疗性蛋白以及包含其的组合物，其用于诊断、预防和/或治疗本发明的免疫相关疾病和病症以及本文中所提及的其它疾病和病症；以及提供用于诊断、预防和/或治疗此类疾病和病症的方法，所述方法涉及施用和/或使用此类治疗性蛋白和组合物。

[0023] 因此，本发明的具体目的在于提供下述氨基酸序列：其针对(如本文中所定义的)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意，特别是针对来自温血动物的IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意，更特别地针对来自哺乳动物的IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意，且特别是针对人IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意；以及提供包含至少一种此类氨基酸序列或基本上由其组成的蛋白和多肽。

[0024] 特别地，本发明的具体目的在于提供适合于温血动物、特别是哺乳动物、更特别为人中的预防性、治疗性和/或诊断性用途的所述氨基酸序列及所述蛋白和/或多肽。

[0025] 更具体地，本发明的具体目的在于提供可用于预防、治疗、缓解和/或诊断温血动物、特别是哺乳动物、更特别是人类中的一个或多个疾病、病症或病况的所述氨基酸序列和所述蛋白和/或多肽，所述一个或多个疾病、病症或病况与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意相关和/或由IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意介导(例如本文中所提及的疾病、病症和病况)。

[0026] 本发明的具体目的还在于提供可用于制备用来预防和/或治疗温血动物、特别是哺乳动物、更特别是人中的一个或多个疾病、病症或病况的药物或兽医组合物的所述氨基酸序列和所述蛋白和/或多肽，所述一个或多个疾病、病症或病况与IL-17A，IL-17F和/或

IL-17A/F(包括其组合)中的任意相关或由其介导(例如本文中所提及的疾病、病症和病况)。

[0027] 一般地,在本发明中,这些目的是通过使用本文中所描述的氨基酸序列、蛋白、多肽和组合物而实现的。如所提及的,本发明中所使用的氨基酸序列优选为如本文中所描述的免疫球蛋白单可变结构域或"ISV",并且用于本发明的蛋白和多肽优选为包含一个或多个此种免疫球蛋白单可变结构域的蛋白和多肽。

[0028] 一般地,本发明提供针对(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意和/或可与其特异性结合(如本文中所定义的)的氨基酸序列(优选ISV);以及包含至少一个所述氨基酸序列的化合物和构建体,特别是蛋白和多肽。

[0029] 更具体地,本发明提供能够以如本文中所定义的亲和力(被适当地测量和/或表示为下述:K_D-值(实际或表观),K_A值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地IC_{50}值,以及如本文中所进一步描述的)结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意的氨基酸序列(优选ISV);以及包含至少一种此类氨基酸序列的化合物和构建体、特别是蛋白和多肽。

[0030] 具体地,本发明的氨基酸序列和多肽优选为其:

[0031] -以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少例如10^{-5}至10^{-15}摩尔/升、及优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少例如10^{-7}至10^{-15}摩尔/升、及更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升或10^{-8}至10^{-15}摩尔/升的解离常数(K_D)(即10^5至10^{12}升/摩尔或更多例如10^5至10^{15}升/摩尔,及优选10^7至10^{12}升/摩尔或更多例如10^7至10^{15}升/摩尔,及更优选10^8至10^{12}升/摩尔或10^8至10^{15}升/摩尔的结合常数(K_A))结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意;

[0032] 和/或其:

[0033] -以$10^2 M^{-1}s^{-1}$至约$10^7 M^{-1}s^{-1}$、优选$10^3 M^{-1}s^{-1}$至$10^7 M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^4 M^{-1}s^{-1}$至$10^7 M^{-1}s^{-1}$,例如$10^5 M^{-1}s^{-1}$至$10^7 M^{-1}s^{-1}$的k_{on}-速率结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意;

[0034] 和/或其:

[0035] -以$1s^{-1}$($t_{1/2}$=0.69s)至$10^{-6}s^{-1}$(提供$t_{1/2}$为数天的接近不可逆的复合物)、优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的k_{off}速率结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意。

[0036] 优选地,本发明的一价氨基酸序列(或仅含有一个本发明的氨基酸序列的多肽)优选地使得其将以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10或1nM,例如少于500pM的亲和力结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意。

[0037] 对于本发明的氨基酸序列或多肽与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意的结合,某些优选的IC50值从本文的进一步描述和实例中将变得清楚。

[0038] 应注意,如本文中所用的"能够特异性结合"与"特异性结合"同义地使用并且是指特异性结合各自所指实体的能力。

[0039] 对于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意,本发明的氨基酸序列将通常在其氨基酸序列内包含一个或多个氨基酸残基或者一个或多个氨基酸残基段(即每一"段"包含两个或更多个彼此邻近或彼此靠近的氨基酸残基,即在氨基酸序列的一级或三级结构中),本发明的氨基酸序列能够通过所述氨基酸残基或氨基酸残基段结合IL-

17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意,所述氨基酸残基或氨基酸残基段因而形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的位点(在本文中也称作"抗原结合位点")。

[0040] 本发明提供的氨基酸序列优选是基本上分离的形式(如本文中所定义的),或形成本发明的蛋白或多肽的一部分(如本文中所定义的),所述本发明的蛋白或多肽可包含一个或多个本发明的氨基酸序列或基本上由其组成并且可任选地还包含一个或多个其它氨基酸序列(均通过一个或多个合适的连接子任选地连接)。例如,且不限于,本发明的一个或多个氨基酸序列可被用作下述蛋白或多肽中的结合单元,所述蛋白或多肽可任选地包含一个或多个可作为结合单元的其它氨基酸序列(即针对除IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项之外的一个或多个其它靶标),从而分别提供本发明的一价、多价或多特异性多肽,均如本文中所描述的。所述蛋白或多肽也可以为基本上分离的形式(如本文中所定义的)。

[0041] 本发明的氨基酸序列和多肽本身优选基本上由下述单氨基酸链组成:其不通过二硫桥与任何其它氨基酸序列或链连接(但是其可以含有或不含有一个或多个分子内二硫桥。例如,已知纳米抗体(如本文中所描述的)有时可在CDR3和CDR1或FR2之间含有二硫桥)。然而,应当注意,一个或多个本发明的氨基酸序列可彼此连接和/或与其它氨基酸序列连接(例如通过二硫桥)以提供也可用于本发明的肽构建体(例如Fab'片段、F(ab')$_2$片段、ScFv构建体、"双体抗体"及其它多特异性构建体。参考例如Holliger和Hudson的综述,Nat Biotechnol.2005Sep;23(9):1126-36)。

[0042] 一般地,当本发明的氨基酸序列(或包含其的化合物、构建体或多肽)意在向受试者施用时(例如如本文所描述的用于治疗和/或诊断目的),其优选为在所述受试者中不天然地存在的氨基酸序列,或者当其在所述受试者中天然存在时,其为基本上分离的形式(如本文中所定义的)。

[0043] 对本领域技术人员而言还将是清楚的是,对于医药用途,本发明的氨基酸序列(以及包含其的化合物、构建体和多肽)优选是针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;而对于兽医目的,本发明的氨基酸序列和多肽优选地针对来自待治疗物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,或至少与来自待治疗物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项交叉反应。

[0044] 此外,本发明的氨基酸序列可任选地(并且除用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的所述至少一个结合位点之外)含有用于结合其它抗原、蛋白或靶标的一个或多个其它结合位点。

[0045] 在当前的描述和权利要求中,下列术语如下定义:

[0046] A)04G01-样序列:"04G01-样序列","04G01-样ISV"或"04G01-样构建块"被定义为ISV(如本文中所定义的),其包含:

[0047] a)CDR1,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列IHVMG或(ii)与氨基酸序列IHVMG仅有3个、2个或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0048] b)CDR2,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG,或(ii)与氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG仅具有7,6,5,

4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0049] c)CDR3,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH,或(ii)与氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0050] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的,并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得04G01-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10 nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于250nM,更优选地少于200nM,150nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0051] 优选地,在所述04G01-样序列中,CDR1和CDR2如在a)和b)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在a)和c)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在b)和c)中所分别定义的。更优选地,在所述04G01-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在a)、b)和c)中所分别定义的。同样,在所述04G01-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述04G01-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于250nM,更优选地少于200nM,150nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0052] 例如,在所述04G01-样序列中:CDR1可包含氨基酸序列IHVMG或基本上由其组成(其中CDR2和CDR3分别如b)和c)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG或基本上由其组成(其中CDR1和CDR3分别如a)和c)中所定义);和/或CDR3可包含氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH或基本上由其组成(其中CDR1 和CDR2分别如a)和b)中所定义)。特别地,当04G01-样序列是根据这方面时:CDR1可包含氨基酸序列IHVMG或基本上由其组成,且CDR2可包含氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG或基本上由其组成(其中CDR3如上文中的c)中所定义);和/或CDR1可包含氨基酸序列IHVMG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH或基本上由其组成(其中CDR2如上文中的b)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH或基本上由其组成(其中CDR1为如上文中的a)中所定义)。同样,在所述04G01-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述04G01-样ISV具有阻断活性,这

可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0053] 在特别优选的方面，所述“04G01-样序列”，“04G01-样ISV”或“04G01-样构建块”为ISV，其包含：

[0054] d)CDR1，其是：(i)氨基酸序列IHVMG或(ii)与氨基酸序列IHVMG仅有3个、2个或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；和/或

[0055] e)CDR2，其是：(i)氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG，或(ii)与氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％，或超过95％序列一致性的氨基酸序列；或者(iii)与氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG仅具有7，6，5，4，3，2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；和/或

[0056] f)CDR3，其是：(i)氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH，或(ii)与氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％或超过95％序列一致性的氨基酸序列；或者(iii)与氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH仅具有7，6，5，4，3，2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；

[0057] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的，并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得04G01-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0058] 优选地，在根据此特定优选方面的04G01-样序列中，CDR1和CDR2如在d)和e)中所分别定义的；或者CDR1和CDR3如在d)和f)中所分别定义的；或者CDR2和CDR3如在e)和f)中所分别定义的。更优选地，在所述04G01-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3均如在d)、e)和f)中所分别定义的。同样，在所述04G01-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述04G01-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-

诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0059] 例如，在根据此特定优选方面的04G01-样序列中：CDR1是氨基酸序列IHVMG(其中CDR2和CDR3分别如e)和f)中所定义)；CDR2是氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG(其中CDR1和CDR3分别如d)和f)中所定义)；和/或CDR3是氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH(其中CDR1和CDR2分别如d)和e)中所定义)。特别地，当04G01-样序列是根据这方面时：CDR1是氨基酸序列IHVMG，且CDR2是氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG(其中CDR3如上文中的f)中所定义)；和/或CDR1是氨基酸序列IHVMG，而CDR3是氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH(其中CDR2如上文中的e)中所定义)；和/或CDR2是氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG，而CDR3是EIGYYSGGTYYSSEAH(其中CDR1为如上文中的d)中所定义)。同样，在所述04G01-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述04G01-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT- 1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0060] 在特别优选的04G01-样序列中：CDR1是氨基酸序列IHVMG，CDR2是氨基酸序列LIFSGGSADYADSVKG；且CDR3是氨基酸序列EIGYYSGGTYYSSEAH。

[0061] 在此段落A)中所描述的所有04G01-样序列中，框架序列可以是如本文中所进一步描述的。优选地，框架序列使得所述框架序列与04G01的框架序列具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％，例如至少95％序列同一性(这，例如，可通过确定给定序列与04G01的序列的总体序列同一性程度来确定，而在计算中不考虑CDR)。同样，给定序列中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的04G01-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM 或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0062] 在一个特定的方面，04G01-样序列是与SEQ ID NO:635具有至少70％，例如至少80％，例如至少85％，例如至少90％或超过95％序列同一性的ISV。例如，在根据此方面的

04G01-样序列中，所述CDR可根据上文所述的特别优选的方面，且可特别(而不限于)为IHVMG(CDR1)；LIFSGGSADYADSVKG(CDR2)和EIGYYSGGTYYSSEAH(CDR3)。同样，优选地，所述04G01-样ISV中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的04G01-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述04G01-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0063] 在一个特定的方面，任何04G01-样序列均可为人源化的和/或被序列优化的序列，如本文中所进一步描述的。

[0064] B)16A04-样序列:“16A04-样序列”，“16A04-样ISV”或“16A04-样构建块”被定义为ISV(如本文中所定义的)，其包含:

[0065] a)CDR1，其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列SYVVG或(ii)与氨基酸序列SYVVG仅有2个或(优选)1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0066] b)CDR2，其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD，或(ii)与氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％，或超过95％序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD仅具有7，6，5，4，3，2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0067] c)CDR3，其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY，或(ii)与氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％或超过95％序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY仅具有7，6，5，4，3，2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0068] 其中，存在于所述ISV中的框架序列如本文中所进一步描述的，且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述16A04-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于300nM，更优选地少于250nM或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0069] 优选地，在所述16A04-样序列中，CDR1和CDR2如在a)和b)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在a)和c)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在b)和c)中所分别定义的。更优选地，在所述16A04-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3均如在a)、b)和c)中所分别定义的。同

样，在所述16A04-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述16A04-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于300nM，更优选地少于250nM或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0070] 例如，在此种16A04-样序列中：CDR1可包含氨基酸序列SYVVG或基本上由其组成(其中CDR2和CDR3分别如b)和c)中所定义)；和/或CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD或基本上由其组成(其中CDR1和CDR3分别如a)和c)中所定义)；和/或CDR3可包含氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY或基本上由其组成(其中CDR1和CDR2分别如a)和b)中所定义)。特别地，当16A04-样序列是根据这方面时：CDR1可包含氨基酸序列SYVVG或基本上由其组成，且CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD或基本上由其组成(其中CDR3如上文中的c)中所定义)；和/或CDR1可包含氨基酸序列SYVVG或基本上由其组成，而CDR3可包含氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY或基本上由其组成(其中CDR2如上文中的b)中所定义)；和/或CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD或基本上由其组成，而CDR3可包含氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY或基本上由其组成(其中CDR1为如上文中的a)中所定义)。同样，在此类16A04-样序列中，CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述16A04-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于300nM，更优选地少于250nM或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0071] 在特别优选的方面，“16A04-样序列”、“16A04-样ISV”或“16A04-样构建块”为ISV，其包含：

[0072] d)CDR1，其是：(i)氨基酸序列SYVVG或(ii)与氨基酸序列SYVVG仅有2个或(优选)1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；和/或

[0073] e)CDR2，其是：(i)氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD，或(ii)与氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％，或超过95％序列一致性的氨基酸序列；或者(iii)与氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD仅具有7，6，5，4，3，2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；和/或

[0074] f)CDR3，其是：(i)氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY，或(ii)与氨基酸序列

DQEFGYLRFGRSEY具有至少80％,例如至少85％,例如至少90％或超过95％序列一致性的氨基酸序列;或者(iii) 与氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0075] 其中,存在于所述ISV中的框架序列如本文中所进一步描述的,且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述16A04-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于300nM,更优选地少于250nM或甚至更少,例如少于200nM或180nM,175nM,160nM或甚至更优选地少于150nM,和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于250nM,更优选地少于200nM,150nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,65nM,60nM或55nM,或甚至更优选地少于50nM。

[0076] 优选地,在根据此特定优选方面的16A04-样序列中,CDR1和CDR2如在d)和e)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在d)和f)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在e)和f)中所分别定义的。更优选地,在所述16A04-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在d)、e)和f)中所分别定义的。同样,在所述16A04-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述16A04-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于300nM,更优选地少于250nM或甚至更少,例如少于200nM或180nM,175nM,160nM 或甚至更优选地少于150nM,和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于250nM,更优选地少于200nM,150nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,65nM,60nM或55nM,或甚至更优选地少于50nM。

[0077] 例如,在根据此特定优选方面的16A04-样序列中:CDR1是氨基酸序列SYVVG(其中CDR2和CDR3分别如e)和f)中所定义);和/或CDR2是氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD(其中CDR1和CDR3分别如d)和f)中所定义);和/或CDR3是氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY(其中CDR1和CDR2分别如d)和e)中所定义)。特别地,当16A04-样序列是根据这方面时:CDR1是氨基酸序列SYVVG,且CDR2是氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD(其中CDR3如上文中的f)中所定义);和/或CDR1是氨基酸序列SYVVG,而CDR3是氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY(其中CDR2如上文中的e)中所定义);和/或CDR2是氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD,而CDR3是DQEFGYLRFGRSEY(其中CDR1为如上文中的d)中所定义)。同样,在所述16A04-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述16A04-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于300nM,更优选地少于250nM

或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM 或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0078] 在特别优选的16A04-样序列中：CDR1为氨基酸序列SYVVG，CDR2为氨基酸序列AISGSGDSIYYAVSEKD；且CDR3为氨基酸序列DQEFGYLRFGRSEY。

[0079] 在此段落B)中所描述的所有16A04-样序列中，框架序列可以是如本文中所进一步描述的。优选地，框架序列使得所述框架序列与16A04的框架序列具有至少80％，例如至少85％，例如至少90％，例如至少95％的序列同一性(这，例如，可通过确定给定序列与16A04的序列的总体序列同一性程度来确定，而在计算中不考虑CDR)。同样，给定序列中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的16A04-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于300nM，更优选地少于250nM或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0080] 在一个特定的方面，16A04-样序列是与SEQ ID NO:648具有至少70％，例如至少80％，例如至少85％，例如至少90％或超过95％序列同一性的ISV。例如，在根据此方面的16A04-样序列中，所述CDR可根据上文所述的特别优选的方面，且可特别(而不限于)为SYVVG(CDR1)；AISGSGDSIYYAVSEKD(CDR2)；和DQEFGYLRFGRSEY(CDR3)。同样，优选地，所述16A04-样ISV中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的16A04-样ISV具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定，例如实施例9中所描述的。优选地，所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于300nM，更优选地少于250nM或甚至更少，例如少于200nM或180nM，175nM，160nM或甚至更优选地少于150nM，和/或所述16A04-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，65nM，60nM或55nM，或甚至更优选地少于50nM。

[0081] 在一个特定的方面，任何16A04-样序列均可为人源化序列，如本文中所进一步描述的。

[0082] C)13B03-样序列：“13B03-样序列”，“13B03-样ISV”或“13B03-样构建块”被定义为ISV(如本文中所定义的)，其包含：

[0083] a)CDR1，其包含下述或基本上由下述组成：(i)氨基酸序列INWFG或(ii)与氨基酸序列INWFG仅有3个、2个或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列；和/或

[0084] b)CDR2,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG,或(ii)与氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0085] c)CDR3,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列DLSTVRY,或(ii)与氨基酸序列DLSTVRY具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列DLSTVRY仅具有4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0086] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的,并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0087] 优选地,在所述13B03-样序列中,CDR1和CDR2如在a)和b)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在a)和c)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在b)和c)中所分别定义的。更优选地,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在a)、b)和c)中所分别定义的。同样,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0088] 例如,在所述13B03-样序列中:CDR1可包含氨基酸序列INWFG或基本上由其组成(其中CDR2和CDR3分别如b)和c)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG或基本上由其组成(其中CDR1和CDR3分别如a)和c)中所定义);和/或

CDR3可包含氨基酸序列DLSTVRY或基本上由其组成(其中CDR1和CDR2分别如a)和b)中所定义)。特别地,当13B03-样序列是根据这方面时:CDR1可包含氨基酸序列INWFG或基本上由其组成,且CDR2可包含氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG或基本上由其组成(其中CDR3如上文中的c)中所定义);和/或CDR1可包含氨基酸序列INWFG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列DLSTVRY或基本上由其组成(其中CDR2如上文中的b)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列DLSTVRY或基本上由其组成(其中CDR1为如上文中的a)中所定义)。同样,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0089] 在特别优选的方面,“13B03-样序列”,“13B03-样ISV”或“13B03-样构建块”为ISV,其包含:

[0090] d)CDR1,其是:(i)氨基酸序列INWFG或(ii)与氨基酸序列INWFG仅有3个、2个或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0091] e)CDR2,其是:(i)氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG,或(ii)与氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0092] f)CDR3,其是:(i)氨基酸序列DLSTVRY,或(ii)与氨基酸序列DLSTVRY具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列DLSTVRY仅具有4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0093] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的,并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少

于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0094] 优选地,在根据此特定优选方面的13B03-样序列中,CDR1和CDR2如在d)和e)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在d)和f)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在e)和f)中所分别定义的。更优选地,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在d)、e)和f)中所分别定义的。同样,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0095] 例如,在根据此特定优选方面的13B03-样序列中:CDR1是氨基酸序列INWFG(其中CDR2和CDR3分别如e)和f)中所定义);CDR2是氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG(其中CDR1和CDR3分别如d)和f)中所定义);和/或CDR3是氨基酸序列DLSTVRY(其中CDR1和CDR2分别如d)和e)中所定义)。特别地,当13B03-样序列是根据这方面时:CDR1是氨基酸序列INWFG,且CDR2是氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG(其中CDR3如上文中的f)中所定义);和/或CDR1是氨基酸序列INWFG,而CDR3是氨基酸序列DLSTVRY(其中CDR2如上文中的e)中所定义);和/或CDR2是氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG,而CDR3是DLSTVRY(其中CDR1为如上文中的d)中所定义)。同样,在所述13B03-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0096] 在特别优选的13B03-样序列中:CDR1是氨基酸序列INWFG,CDR2是氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG;且CDR3是氨基酸序列DLSTVRY。

[0097] 在此段落C)中所描述的所有13B03-样序列中,框架序列可以是如本文中所进一步描述的。优选地,框架序列使得所述框架序列与13B03的框架序列具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,例如至少95%序列同一性(这,例如,可通过确定给定序列与13B03的序列的总体序列同一性程度来确定,而在计算中不考虑CDR)。同样,给定序列中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的13B03-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5 μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0098] 在一个特定的方面,13B03-样序列是与SEQ ID NO:662具有至少70%,例如至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列同一性的ISV。例如,在根据此方面的13B03-样序列中,所述CDR可根据上文所述的特别优选的方面,且可特别(而不限于)为INWFG(CDR1);GIRWSDAYTEYANSVKG(CDR2);和DLSTVRY(CDR3)。同样,优选地,所述13B03-样ISV中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的13B03--样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于300nM,250nM或甚至更少,例如少于200nM或175nM,160nM,155nM,或甚至更优选地少于150nM和/或所述13B03-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或甚至更优选地少于30nM。

[0099] 在一个特定的方面,任何13B03-样序列均可为人源化的和/或被序列优化的序列,如本文中所进一步描述的。

[0100] 在这种情境中,本发明的一个其他实施方案也涉及多肽,其包含:

[0101] (i)具有氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG的CDR2;和/或

[0102] (ii)具有氨基酸序列DLSTVRY的CDR3;

[0103] 其中所述CDR2和CDR3序列(i)和(ii)可总共包含至多四个单氨基酸缺失、插入和/或取代;并且

[0104] 其中所述多肽特异性结合IL-17A和/或IL-17F,且其中优选地所述多肽以少于50pM的Kd特异性结合IL-17A且以少于5nM的Kd特异性结合IL-17F。

[0105] 优选地,此实施方案的多肽特异性地结合IL-17A的至少一个表位,其选自IL-17A的氨基酸L74,Y85和N88。优选地,此实施方案的多肽特异性地结合IL-17A的至少三个表位,例如至少结合IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88。

[0106] 还优选的是包含下述的多肽:

[0107] (iii)具有氨基酸序列GIRWSDAYTEYANSVKG的CDR2;和/或

[0108] (iv)具有氨基酸序列DLSTVRY的CDR3;

[0109] 其中所述CDR2和CDR3序列(i)和(ii)可总共包含至多四个单氨基酸缺失、插入和/或取代;和

[0110] 其中所述多肽特异性结合IL-17A和/或IL-17F(优选地,以少于5nM的Kd结合每一个),但是不结合IL-17B,IL-17C,IL-17D和IL-17E中的任一个。优选地,此多肽特异性地结合至少IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88。当然,所有上述包含CDR2和/或CDR3序列的多肽可被用作并且有效地用于治疗本文中所公开的疾病。

[0111] D)13E02-样序列:“13E02-样序列”,“13E02-样ISV”或“13E02-样构建块”被定义为ISV(如本文中所定义的),其包含:

[0112] a)CDR1,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列AMG或(ii)与氨基酸序列AMG仅有1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0113] b)CDR2,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG,或(ii)与氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0114] c)CDR3,其包含下述或基本上由下述组成:(i)氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN,或(ii)与氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0115] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的,并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL- 17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为

少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0116] 优选地,在所述13E02-样序列中,CDR1和CDR2如在a)和b)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在a)和c)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在b)和c)中所分别定义的。更优选地,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在a)、b)和c)中所分别定义的。同样,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0117] 例如,在所述13E02-样序列中:CDR1可包含氨基酸序列AMG或基本上由其组成(其中CDR2和CDR3分别如b)和c)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG或基本上由其组成(其中CDR1和CDR3分别如a)和c)中所定义);和/或CDR3可包含氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN或基本上由其组成(其中CDR1和CDR2分别如a)和b)中所定义)。特别地,当13E02-样序列是根据这方面时:CDR1可包含氨基酸序列AMG或基本上由其组成,且CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG或基本上由其组成(其中CDR3如上文中的c)中所定义);和/或CDR1可包含氨基酸序列AMG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN或基本上由其组成(其中CDR2如上文中的b)中所定义);和/或CDR2可包含氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG或基本上由其组成,而CDR3可包含氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN或基本上由其组成(其中CDR1为如上文中的a)中所定义)。同样,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50 为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例

如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0118] 在特别优选的方面,“13E02-样序列”,“13E02-样ISV”或“13E02-样构建块”为ISV,其包含:

[0119] d)CDR1,其是:(i)氨基酸序列AMG或(ii)与氨基酸序列AMG仅有3个、2个或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0120] e)CDR2,其是:(i)氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG,或(ii)与氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;和/或

[0121] f)CDR3,其是:(i)氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN,或(ii)与氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列一致性的氨基酸序列;或者(iii)与氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN仅具有7,6,5,4,3,2或1个氨基酸差异(如本文中所定义的)的氨基酸序列;

[0122] 其中在所述ISV中存在的框架序列为如本文中所进一步描述的,并且其中CDR1、CDR2和CDR3优选使得13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定被确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0123] 优选地,在根据此特定优选方面的13E02-样序列中,CDR1和CDR2如在d)和e)中所分别定义的;或者CDR1和CDR3如在d)和f)中所分别定义的;或者CDR2和CDR3如在e)和f)中所分别定义的。更优选地,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3均如在d)、e)和f)中所分别定义的。同样,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选地使得所述13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具

有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60 nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0124] 例如,在根据此特定优选方面的13E02-样序列中:CDR1是氨基酸序列AMG(其中CDR2和CDR3分别如e)和f)中所定义);CDR2是氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG(其中CDR1和CDR3分别如d)和f)中所定义);和/或CDR3是氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN(其中CDR1和CDR2分别如d)和e)中所定义)。特别地,当13E02-样序列是根据这方面时:CDR1是氨基酸序列AMG,且CDR2是氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG(其中CDR3如上文中的f)中所定义);和/或CDR1是氨基酸序列AMG,而CDR3是氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN(其中CDR2如上文中的e)中所定义);和/或CDR2是氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG,而CDR3是RRGLYYVWDSNDYEN(其中CDR1为如上文中的d)中所定义)。同样,在所述13E02-样序列中,CDR1、CDR2和CDR3优选使得所述13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0125] 在特别优选的13E02-样序列中:CDR1是氨基酸序列AMG,CDR2是氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG;且CDR3是氨基酸序列RRGLYYVWDSNDYEN。

[0126] 在此段落D)中所描述的所有13E02-样序列中,框架序列可以是如本文中所进一步描述的。优选地,框架序列使得所述框架序列与13E02的框架序列具有至少80%,例如至少85%,例如至少90%,例如至少95%序列同一性(这,例如,可通过确定给定序列与13E02的序列的总体序列同一性程度来确定,而在计算中不考虑CDR)。同样,给定序列中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,

其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0127] 在一个特定的方面,13E02-样序列是与SEQ ID NO:664具有至少70%,例如至少80%,例如至少85%,例如至少90%或超过95%序列同一性的ISV。例如,在根据此方面的13E02-样序列中,所述CDR可根据上文所述的特别优选的方面,且可特别(而不限于)为AMG(CDR1);AISGSGDDTYYADSVKG(CDR2);和RRGLYYVWDSNDYEN(CDR3)。同样,优选地,所述13E02-样ISV中存在的CDR与框架的组合优选使得所产生的13E02-样ISV具有阻断活性,这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定,例如通过Alphascreen测定的方式(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定的方式(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性通过基于HT-1080细胞的测定被确定,例如实施例9中所描述的。优选地,所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于350nM,更优选地少于250nM,200nM或甚至更少,例如少于175nM或150nM,140nM,125nM,或甚至更优选地少于110nM和/或所述13E02-样ISV在人纤维肉瘤HT-1080细胞中具有1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性,其IC50为少于200nM,更优选地少于150nM,125nM或甚至更少,例如少于100nM或80nM,75nM,70nM,60nM,50nM或40nM或30nM,或甚至更优选地少于25nM。

[0128] 在一个特定的方面,任何13E02-样序列均可为人源化的和/或被序列优化的序列,如本文中所进一步描述的。

[0129] 在这种情境中,本发明的一个其他实施方案也涉及多肽,其包含:

[0130] (i)具有氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG的CDR2;和/或

[0131] (ii)具有氨基酸序列RRGLYYVWDANDYEN的CDR3;

[0132] 其中所述CDR2和CDR3序列(i)和(ii)可总共包含至多四个单氨基酸缺失、插入和/或取代;并且

[0133] 其中所述多肽特异性结合IL-17A和/或IL-17F,且其中优选地所述多肽以少于50pM的Kd特异性结合IL-17A且以少于5nM的Kd特异性结合IL-17F。

[0134] 优选地,此实施方案的多肽特异性地结合IL-17A的至少一个表位,其选自IL-17A的氨基酸L74,Y85和N88。优选地,此实施方案的多肽特异性地结合IL-17A的至少三个表位,例如至少结合IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88。

[0135] 还优选的是包含下述的多肽:

[0136] (i)具有氨基酸序列AISGSGDDTYYADSVKG的CDR2;和/或

[0137] (ii)具有氨基酸序列RRGLYYVWDANDYEN的CDR3;

[0138] 其中所述CDR2和CDR3序列(i)和(ii)可总共包含至多四个单氨基酸缺失、插入和/或取代;和

[0139] 其中所述多肽特异性结合IL-17A和/或IL-17F(优选地,以少于5nM的Kd结合每一个),但是不结合IL-17B,IL-17C,IL-17D和IL-17E中的任一个。优选地,此多肽特异性地结合至少IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88。

[0140] 当然,所有上述包含CDR2和/或CDR3序列的多肽可被用作并且有效地用于治疗本

文中所公开的疾病。

[0141] 如所提及的,本发明的多肽优选特异性结合IL-17A和/或IL-17F的至少三个表位,例如

[0142] (i)至少结合IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88;

[0143] (ii)至少结合IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸H54,L74和Y85;和/或

[0144] (iii)至少结合IL-17F(SEQ ID NO:840)的氨基酸R47,R73,I86和N89。

[0145] 如本文中进一步描述的但不受限于任何解释、作用机制或假说,基于其抑制IL-17A,IL-17F或IL-17IF与受体IL-17RA或IL-17RC复合物中的任一者或二者相互作用的能力(特别是在下文实施例5中所述的Alphascreen测定中),在本发明中鉴别了四种不同类别的本发明的氨基酸序列。这四类本发明的氨基酸序列为(在本文中定义如下):

[0146] -"类别1氨基酸序列":本发明的氨基酸序列(特别是如本文中所定义的ISV),其能够抑制IL-17A与受体复合物的受体IL-17RA或IL-17RC(至少之一,最优选二者)的相互作用,但是其基本上不能够抑制IL-17A/F与IL-17RA或者IL-17RC的相互作用。在本文中的进一步描述(见例如表5-8)中提供了类别1氨基酸序列的某些具体的但非限制性实例;

[0147] -"类别2氨基酸序列":本发明的氨基酸序列(特别是如本文中所定义的ISV),其能够抑制IL-17A和IL-17A/F二者与受体复合物的受体IL-17RA或IL-17RC(至少之一,最优选地二者)相互作用。类别2氨基酸序列的一些具体但非限制性的实例在本文中进一步的描述中给出(见例如表5-8)。本发明的类别2氨基酸序列的一些优选但非限制性的实例为"04G01-样序列"(如本文中所定义的),特别优选的是04G01的人源化和/或序列优化的变体(见例如表23和24);

[0148] -"类别3氨基酸序列":能够抑制IL-17F与受体复合物的受体IL-17RA或IL-17RC(至少之一,最优选地为二者)相互作用的本发明的氨基酸序列(特别是如本文中所定义的ISV)。本发明的类别3氨基酸序列可以也能够(至少部分地)抑制IL-17A/F与受体复合物的受体IL-17RA或IL-17RC(至少之一,最优选地为二者)的相互作用。类别3氨基酸序列的某些具体但非限制性的实例在本文的进一步描述中给出(见例如表5-8)。本发明的类别3氨基酸序列的某些优选的、但非限制性的实例为"16A04-样序列"(如本文中所定义的),特别优选的是16A04的人源化和/或序列优化的变体(例如IL17MS3063,见表30)。在某些优选的,但非限制性的实例中,类别3氨基酸序列针对和/或结合hIL-17F的R47,R73,I86和/或N89,包括其组合(见例如表11);

[0149] -"类别4氨基酸序列"(在本文中也称作"交叉反应的氨基酸序列"并且也以"X"表示):能够抑制IL-17A和IL-17F二者(因此包括IL-17A/F)与受体复合物的受体IL-17RA或IL-17RC(至少之一,最优选地为二者)相互作用的本发明的氨基酸序列(特别是如本文中所定义的ISV)。本发明的类别4氨基酸序列的某些优选的但非限制性的实例为"13B03-样序列"(如本文中所定义的)和"13E02-样序列"(也如本文中所定义的),特别优选的分别为13B03(例如IL17MS3068,见例如表26)和13E02(例如IL17MS3069和IL17MS3070,见表28)的人源化和/或序列优化的变体。在一些优选的但非限制性的实例中,类别4氨基酸序列针对和/或结合hIL-17A的L74,Y85和/或N88(见例如表11)。

[0150] 表A-0:纳米抗体类的抗-IL-17阻断特异性的概况

[0151]

纳米抗体类别	实例	阻断活性 1)		
		IL-17A	IL-17F	IL-17A/F
类别 1		是	基本上否	否
类别 2	04G01	是	否	是
类别 3	16A04	否	是	部分是
类别 4	13E02，13B03	是	是	是

[0152] 1)通过人纤维肉瘤HT-1080细胞中IL-17A,IL-17F和IL-17A/F-诱导的IL-6产生而确定的阻断活性,如上文中所讨论的。

[0153] 本发明这些类别的氨基酸序列中的每一种(特别是属于这些类别中每一种的ISV),形成本发明的其它方面。一般地,虽然本发明不受限于此,类别2氨基酸序列(用作其构建块)比类别1氨基酸序列更为优选,且类别3和/或类别4的氨基酸序列(用作其构建块)比类别2氨基酸序列更为优选。

[0154] 属于这些类别中的每一类的本发明的ISV的优选但非限制性的实例在本文的实施例中给出。

[0155] 此外,如本文中进一步描述的,本发明的优势之一是本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)可被用作构建块来提供本发明的化合物、构建体、蛋白和多肽。这样(例如且没有限制地),本发明也使得能够将属于不同类别的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)组合成为单一的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽。特别地,显示了将类别3ISV与类别4ISV结合成为本发明的单一化合物、构建体、蛋白或多肽具有独特的结合性质(见实施例29)。

[0156] 如本文中进一步描述的,本发明的此类化合物、构建体、蛋白或多肽可例如但没有限制地包含下述或基本上由下述组成:

[0157] -本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)及一个或多个(例如一个或两个)其它基团、残基、部分或结合单元(如本文中进一步描述的,例如增加本发明的氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元),其直接地、或优选通过一个或多个合适的连接子彼此相连(如本文中进一步描述的);

[0158] -两个或更多个(例如两个或三个)本发明的氨基酸序列(其可以是相同的或不同的),特别是两个或更多个(例如两个或三个)本发明的ISV(其同样可以是相同或不同的),以及任选地一个或多个(例如一个或两个)其它基团、残基、部分或结合单元(如本文中进一步描述的,例如增加本发明的氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元),其直接地、或优选通过一个或多个合适的连接子彼此相连(如本文中进一步描述的)。

[0159] 此外,如本文中进一步描述的,当本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含一个或多个(例如一个或两个)其它基团、残基、部分或结合单元时,这些优选地(但没有限制)为(i)一个或多个其它免疫球蛋白单可变结构域(例如,针对除IL-17A,IL-17F或IL-17A/F之外的靶标,即从而提供多特异性的本发明的蛋白或多肽)和/或(ii)增加本发明的氨基酸序

列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元，其可以例如为针对血清蛋白(例如(人)血清白蛋白)的基团、残基、部分或结合单元(例如，针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽，如本文中进一步描述的)。

[0160] 因此，例如且没有限制地，此类本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽可包含下述或基本上由下述组成：

[0161] -属于类别1(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0162] -属于类别2(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0163] -属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0164] -属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0165] -均属于类别1(如本文中所定义的)的两种本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0166] -均属于类别2(如本文中所定义的)的两种本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0167] -均属于类别3(如本文中所定义的)的两种本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0168] -均属于类别4(如本文中所定义的)的两种本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0169] -属于类别1(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，属于类别2(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所

述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0170] -属于类别1(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0171] -属于类别1(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0172] -属于类别2(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0173] -属于类别2(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0174] -属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV),以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV,或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽),任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。

[0175] 每种上述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽形成本发明的其它方面。

[0176] 当本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一(例如根据前面段落之一的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一)包含类别2序列时,其优选地为04G01-样序列(如本文中所定义的),更优选地为04G01的人源化和/或经序列优化的变体。因此,本发明的其它方面是如本文中所定义的(特别是如前面的段落中所描述的)本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽,其包含类别2氨基酸序列,其中所述类别2氨基酸序列为04G01-样序列(如本文中所定义的),且更优选地为04G01的人源化和/或经序列优化的变体。

[0177] 当本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一(例如根据前面段落之一的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一)包含类别3序列时,其优选为16A04-样序列(如本文中所定义的),更优选为16A04的人源化和/或经序列优化的变体。因此,本发明的其它方面是如本文中所定义的(特别是如前面的段落中所描述的)本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽,

其包含类别3氨基酸序列，其中所述类别3氨基酸序列为16A04-样序列(如本文中所定义的)，且更优选地为16A04的人源化和/或经序列优化的变体。

[0178] 当本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一(例如根据前面段落之一的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽之一)包含类别4序列时，其优选为13B03-样序列(如本文中所定义的)，更优选为13B03的人源化和/或经序列优化的变体，或13E02-样序列(如本文中所定义的)，更优选为13E02的人源化和/或经序列优化的变体。因此，本发明的其它方面是如本文中所定义的(特别是如前面的段落中所描述的)本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽，其包含类别4氨基酸序列，其中所述类别4氨基酸序列为13B03-样序列(如本文中所定义的)，且更优选地为13B03的人源化和/或经序列优化的变体，和/或13E02-样序列(如本文中所定义的)，且更优选地为13E02的人源化和/或经序列优化的变体。

[0179] 某些所述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的某些优选但非限制性的实例被描述于下面的实例中。基于本文中的公开，本领域技术人员将也能够提供其它此类本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽，例如通过将一个或多个合适的本发明的氨基酸序列(例如下文的实例中所描述的那些)与增加所述氨基酸序列的基团、残基、部分或结合单元(例如针对(人)血清白蛋白的ISV或小肽，如本文中所进一步描述的)适当组合。

[0180] 特别优选的是本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽，其可包含下述或基本由下述组成：

[0181] -属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。如本文中进一步描述的，所述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽优选地包含“13B03-样序列”(如本文中所定义的，更优选为13B03的人源化和/或经序列优化的变体)或“13E02-样序列”(如本文中所定义的，更优选为13E02的人源化和/或经序列优化的变体)作为类别4序列，和“16A04-样序列”(如本文中所定义的，更优选地为16A04的人源化和/或经序列优化的变体)作为类别3序列。这些本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的某些特别优选的但非限制性的实例为IL17MS3084，IL17MS3085，IL17MS3086和IL17MS3087(见实施例26和表33)。基于本文中的公开，此类/类似的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的其它实例对于本领域技术人员将是清楚的。

[0182] -均属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，以及增加所述氨基酸序列的半衰期的基团、残基、部分或结合单元(且优选针对血清蛋白特别是血清白蛋白的ISV，或针对血清蛋白特别是血清白蛋白的肽)，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接。如本文中进一步描述的，所述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽优选地包含两个“13B03-样序列”(如本文中所定义的，更优选为13B03的人源化和/或经序列优化的变体)(其可以是相同的或不同的)或两个“13E02-样序列”(如本文中所定义的，更优选为13E02的人源化和/或经序列优化的变体)(其同样可以是相同或不同的)，特别优选的是本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含两个“13B03-样序列”或基本上由其组成。此类本发明的多肽的特别优选的但非限制性的实例为IL17MS3079(见实施例26和表33)。基于本文中的公开，此类/类似的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的其它实例

对于本领域技术人员将是清楚的。

[0183] 本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的某些特别优选的但非限制性的实例可包含下述或基本上由下述组成：

[0184] -两个“13B03-样序列”(如本文中所定义的，更优选为两个13B03的人源化和/或经序列优化的变体)，其可以是相同或不同的(且优选是相同的)，以及一个针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白的肽，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)；

[0185] -“13B03-样序列”(如本文中所定义的，且更优选13B03的人源化和/或经序列优化的变体)，“16A04-样序列”(如本文中所定义的，且更优选16A04的人源化和/或经序列优化的变体16A04)，以及一个针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白的肽，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)；

[0186] -“13E02-样序列”(如本文中所定义的，且更优选13E02的人源化和/或经序列优化的变体)，“16A04-样序列”(如本文中所定义的，且更优选16A04的人源化和/或经序列优化的变体)以及一个针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白的肽，任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)。

[0187] 同样地，此类本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的某些具体但非限制性的实例在本文中给出(见例如表34)或基于本文中的公开对于本领域技术人员将是清楚的。

[0188] 优选地，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性，这可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定确定，例如，通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的，例如实施例9中所描述的。

[0189] 具体地，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含属于类别1(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，所述化合物、构建体、蛋白或多肽优选地具有在人纤维肉瘤HT-1080 细胞中0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM，18nM，16nM，15nM，14nM，13nM，12nM，或11nM或甚至更优选地少于10nM。

[0190] 具体地，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含属于类别2(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，所述化合物、构建体、蛋白或多肽优选地具有在人纤维肉瘤HT-1080细胞中0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM，或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0191] 具体地，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含属于类别3(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，所述化合物、构建体、蛋白或多肽优选地具有在人纤维肉瘤HT-1080细胞中0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有在人纤维肉

瘤HT-1080细胞中1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于250nM，更优选地少于200nM，150nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM，或40nM或甚至更优选地少于35nM。

[0192] 具体地，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽包含属于类别4(如本文中所定义的)的本发明的氨基酸序列(特别是本发明的ISV)，所述化合物、构建体、蛋白或多肽优选地具有在人纤维肉瘤HT-1080 细胞中0.3μg/ml IL-17A-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，和/或所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有在人纤维肉瘤HT-1080细胞中4.5μg/ml IL-17F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于350nM，更优选地少于250nM，200nM或甚至更少，例如少于175nM或150nM，140nM，或125nM或甚至更优选地少于110nM，和/或所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1.5μg/ml IL-17A/F-诱导的IL-6产生的阻断活性，其IC50为少于200nM，更优选地少于150nM，125nM或甚至更少，例如少于100nM或80nM，75nM，70nM，60nM，50nM，40nM或30nM或甚至更优选地少于25nM。

[0193] 本领域技术人员将理解，本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽(其包含超过一个类别1，2，3或4氨基酸序列(的构建块))的阻断活性可根据上文所述的任何测定来确定，其中所述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽优选地具有类似于其每个组成部分的阻断活性的阻断活性，即其阻断活性类似于所述本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽中所包含的每种类别1，2，3或4氨基酸序列(的构建块)的阻断活性。上述优选的本发明的化合物、构建体、蛋白或多肽的某些具体但非限制性的实例为：

[0194] -与选自下列SEQ ID NO的序列具有至少80％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽：623，624，625，626，627，628，629，630，631，632，633，634，635，636，637，638，639，640，641，642，643，644，645，646，647，648，649，650，651，652，653，654，655，656，657，658，659，660，661，662，663，664，665，666，667，668，669，670，671，672，673，674，675，676，677，678，679，680，681，682，683，684，685，686，687，688，689，690，691，692，693。

[0195] -与选自下列SEQ ID NO的序列具有至少85％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽：623，624，625，626，627，628，629，630，631，632，633，634，635，636，637，638，639，640，641，642，643，644，645，646，647，648，649，650，651，652，653，654，655，656，657，658，659，660，661，662，663，664，665，666，667，668，669，670，671，672，673，674，675，676，677，678，679，680，681，682，683，684，685，686，687，688，689，690，691，692，693。

[0196] -与选自下列SEQ ID NO的序列具有至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽：623，624，625，626，627，628，629，630，631，632，633，634，635，636，637，638，639，640，641，642，643，644，645，646，647，648，649，650，651，652，653，654，655，656，657，658，659，660，661，662，663，664，665，666，667，668，669，670，671，672，673，674，675，676，677，678，679，680，681，682，683，684，685，686，687，688，689，690，691，692，693。

[0197] -与选自下列SEQ ID NO的序列具有至少95％序列同一性(如本文中所定义的)的

化合物、构建体、蛋白或多肽:623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693。

[0198] -由两个可以是相同或不同的13B03-样序列组成的化合物、构建体、蛋白或多肽,其中每个13B03-样序列独立地选自IL17MS3067或IL17MS3068,并且还包含下述:针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白(例如Alb-8/Alb-11)的肽;它们均任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)。此类多肽的特别优选的但非限制性的实例为IL17MS3079。

[0199] -由下述组成的化合物、构建体、蛋白或多肽:13B03-样序列,其独立地选自IL17MS3067或IL17MS3068;独立地选自IL17MS3063(或没有E1D取代的IL17MS3063)的16A04-样序列,以及一个针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白(例如Alb-8/Alb-11)的肽,任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)。此类多肽的特别优选但非限制性的实例为IL17MS3084和IL17MS3085。

[0200] -由下述组成的化合物、构建体、蛋白或多肽:13E02-样序列,其独立地选自IL17MS3069或IL17MS3070,16A04-样序列,其独立地选自IL17MS3063(或没有E1D取代的IL17MS3063)以及一个针对人血清白蛋白的ISV或针对人血清白蛋白(例如Alb-8/Alb-11)的肽,任选地通过一个或多个合适的连接子适当地连接(如本文中所定义的)。此类多肽的特别优选但非限制性的实例为IL17MS3086,IL17MS3087和IL17MS3091。

[0201] -与IL17MS3079具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽。优选地,所述与IL17MS3079具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性,其可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定来确定,例如,通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的,例如实施例26中所描述的。优选地,与IL17MS3079具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1nM IL-17A-诱导的IL-6产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM,3nM,2nM或甚至少于1nM;和/或与IL17MS3079具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中15nM IL-17F-诱导的IL-6产生,IC50为少于100nM,更优选少于75nM,50nM或甚至更少,例如少于40nM或30nM,25nM,20nM,15nM或甚至更优选地少于10nM;和/或与IL17MS3079具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中5nM IL-17A/F-诱导的IL-6产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM或3nM,或甚至少于2nM。

[0202] -与IL17MS3084具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽。优选地，所述与IL17MS3084具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性，其可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定来确定，例如，通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的，例如实施例26中所描述的。优选地，与IL17MS3084具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1nM IL-17A-诱导的IL-6产生，IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，例如4nM，3nM，2nM或甚至少于1nM；和/或与IL17MS3084具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中15nM IL-17F-诱导的IL-6产生，IC50为少于100nM，更优选少于75nM，50 nM或甚至更少，例如少于40nM或30nM，25nM，20nM，15nM或甚至更优选地少于10nM；和/或与IL17MS3084具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中5nM IL-17A/F-诱导的IL-6产生，IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，例如4nM或3nM，或甚至少于2nM。

[0203] -与IL17MS3085具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽。优选地，所述与IL17MS3085具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性，其可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定来确定，例如，通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地，所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的，例如实施例26中所描述的。优选地，与IL17MS3085具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1nM IL-17A-诱导的IL-6产生，IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，例如4nM，3nM，2nM或甚至少于1nM；和/或与IL17MS3085具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中15nM IL-17F-诱导的IL-6产生，IC50为少于100nM，更优选少于75nM，50nM或甚至更少，例如少于40nM或30nM，25nM，20nM，15nM或甚至更优选地少于10nM；和/或与IL17MS3085具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性：在人纤维肉瘤HT-1080细胞中5nM IL-17A/F-诱导的IL-6产生，IC50为少于150nM，更优选地少于100nM，50nM或甚至更少，例如少于20nM或15nM，10nM，9nM，8nM，7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM，例如4nM或3nM，或甚至少于2nM。

[0204] -与IL17MS3086具有至少80％，例如至少85％，优选至少90％序列同一性(如本文

中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽。优选地,所述与IL17MS3086具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性,其可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定来确定,例如,通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的),动力排除测定"KinExA"技术(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的,例如实施例26中所描述的。优选地,与IL17MS3086具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1nM IL-17A-诱导的IL-6产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM,3nM,2nM或甚至少于1nM;和/或与IL17MS3086具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中15nM IL-17F-诱导的IL-6产生,IC50为少于100nM,更优选少于75nM,50nM或甚至更少,例如少于40nM或30nM,25nM,20nM,15nM或甚至更优选地少于10nM;和/或与IL17MS3086具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中5nM IL-17A/F-诱导的IL-6产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM,或甚至少于3nM。

[0205] 还优选的是,所述结合活性通过基于KinExA技术的测定来确定,例如实施例29中所描述的。优选地,与IL17MS3086(即排除IL17MS3091的标签)具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽在溶液中具有与hIL-17A的下述平衡解离常数(Kd):少于50pM,更优选地少于40pM,30pM或甚至更少,例如少于20pM或15pM,10pM,9pM,8pM,7pM或6pM或甚至更优选地少于5pM,例如4pM,3pM,2pM或甚至少于1pM,例如少于0.5pM;和/或与IL17MS3086(即排除IL17MS3091的标签)具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽在溶液中具有与hIL-17F的下述平衡解离常数(Kd):少于100pM,更优选地少于80pM,60pM或甚至更少,例如少于50pM,40pM,30pM,20pM或15pM,10pM,9pM,8pM,7pM或6pM或甚至更优选地少于5pM,例如4pM,或3pM或甚至少于2pM,例如少于1.5pM。

[0206] -与IL17MS3087具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽。优选地,所述与IL17MS3087具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的化合物、构建体、蛋白或多肽具有阻断活性,其可通过本领域技术人员已知的任何合适的测定来确定,例如,通过Alphascreen测定(例如本文中所描述的)或通过基于细胞的测定(例如本文中所描述的)。优选地,所述阻断活性是通过基于HT-1080细胞的测定确定的,例如实施例26中所描述的。优选地,与IL17MS3087具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中1nM IL-17A-诱导的IL-6 产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM,3nM,2nM或甚至少于1nM;和/或与IL17MS3087具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列

同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中15nM IL-17F-诱导的IL-6产生,IC50为少于100nM,更优选少于75nM,50nM或甚至更少,例如少于40nM或30nM,25nM,20nM,15nM或甚至更优选地少于10nM;和/或与IL17MS3087具有至少80%,例如至少85%,优选至少90%序列同一性(如本文中所定义的)的所述化合物、构建体、蛋白或多肽具有下述阻断活性:在人纤维肉瘤HT-1080细胞中5nM IL-17A/F-诱导的IL-6产生,IC50为少于150nM,更优选地少于100nM,50nM或甚至更少,例如少于20nM或15nM,10nM,9nM,8nM,7nM或6nM或甚至更优选地少于5nM,例如4nM,或3nM,或甚至少于2nM。

[0207] 取决于所涉及的具体疾病或病症,可使用任何适当的体外测定、基于细胞的测定、体内测定和/或本身已知的动物模型、或其任意组合来测试本发明的氨基酸序列和多肽及包含其的组合物的效力。适当的测定及动物模型对本领域技术人员将是清楚的,且例如包括例如AlphaScreen,KinExA以及在人纤维肉瘤HT-1080细胞中抑制IL-17A;-F;-A/F-诱导的IL-6产生(见实验部分),以及在下文的实验部分和本文所引用的现有技术中所使用的测定和动物模型。

[0208] 此外,根据本发明,来自第一温血动物物种的针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列和多肽可以显示或不显示与来自一个或多个其它温血动物物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的交叉反应性。例如,针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列和多肽可显示或不显示与来自一个或多个其它灵长类动物(例如而不限于,猕猴属的猴(例如特别是猕猴(食蟹猕猴(Macaca fascicularis))和/或恒河猴(Macaca mulatta)以及狒狒(Papio ursinus))的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的交叉反应性和/或与来自一个或多个常在疾病动物模型中使用的动物(例如小鼠、大鼠、兔、猪或狗)的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的交叉反应性,特别是在用于与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项相关的疾病或病症的动物模型中(例如本文中所提及的物种和动物模型)。在这方面,本领域技术人员将清楚的是,此类交叉反应性(当存在时)从药物开发的角度来看具有优势,因为其允许在此类疾病模型中测试针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任一种的氨基酸序列和多肽。

[0209] 更一般地,与来自多个哺乳动物物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项交叉反应的本发明的氨基酸序列和多肽对于在兽医应用中使用将通常是有利的,因为其将允许在多个物种间使用相同的氨基酸序列或多肽。因此,本发明的范围内也涵盖了下述:针对来自一个动物物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列和多肽(例如针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列和多肽)可被用于治疗另一个动物物种,只要使用所述氨基酸序列和/或多肽在待治疗的物种中提供所需的效果。

[0210] 本发明在其最广泛的意义上也不特别限于下述或由下述定义:本发明的氨基酸序列和多肽所针对的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的特定抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基或构型(适用时)。例如,所述氨基酸序列和多肽可针对或不针对“相互作用位点”(如本文中所定义的)。然而,通常假定且优选的是,本发明的氨基酸序列和多肽优选地针对相互作用位点(如本文中所定义的),特别是针对允许通过单或双特异

性结合单元阻断生物学应答的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F中的任意的表位或类似的表位(也见实验部分中本发明的经鉴别的结合分子的不同类别(例如表1))。因此,在一个优选的但非限制性方面,本发明的氨基酸序列和多肽针对允许结合IL-17A,IL-17F及IL-17A/F和/或阻断对IL-17A,IL-17F及IL-17A/F的生物学应答的表位,如在本文中进一步定义的。在优选的方面,本发明的多肽可含有两个或更多个本发明的氨基酸序列(优选ISV),其中至少一个本发明的氨基酸序列(优选ISV)针对hIL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和/或N88或者与其结合,和/或其中至少一个本发明的氨基酸序列(优选ISV)针对hIL-17F(SEQ ID NO:840)的氨基酸R47,R73,I86和/或N89(包括其组合)或者与其结合。

[0211] 因此,本发明涉及根据本发明的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列针对和/或能够特异性结合人IL-17A和IL-17A/F(类别2),其中与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A,Y85A和/或H54A IL-17A突变体。

[0212] 因此,本发明涉及根据本发明的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列针对和/或能够特异性结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F(类别4),其中与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A,Y85A和/或N88A IL-17A突变体。

[0213] 因此,本发明涉及根据本发明的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列针对和/或能够特异性结合人IL17F,其中与同野生型IL-17F序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合R47A或R73A或I86A或N89A IL-17F突变体。

[0214] 在这方面,如本文中所使用的,“显著降低的亲和力”是指低于参照亲和力的亲和力。优选地“显著降低的亲和力”是指,与所示的参照亲和力相比,亲和力为至少1.1,1.2,1.3,1.4,1.5,2,3,5,10,20,30,40,50倍或至少100倍更低。

[0215] 如本文中进一步描述的,本发明的多肽可包含两个或更多个本发明的氨基酸序列(优选ISV),其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。一般地,与本发明的单氨基酸序列相比,此类多肽将以增加的亲合力(例如,如通过实施例22中描述的KinExA技术所确定的)结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。此类多肽可例如包含两个下述本发明的氨基酸序列:其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的相同抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基或构型(适用时)(可以是或不是相互作用位点);或者包含至少一个本发明的“第一”氨基酸序列和至少一个本发明的“第二”氨基酸序列,所述“第一”氨基酸序列针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的第一相同抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基或构型(适用时)(可以是或不是相互作用位点),所述“第二”氨基酸序列针对不同于所述第一的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的第二抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基或构型(适用时)(其同样可以是或不是相互作用位点)。优选地,在本发明的此种“双互补位(biparatopic)”多肽中,至少一个本发明的氨基酸序列是针对相互作用位点(如本文中所定义的)的,虽然本发明在其最广泛的意义上不限于此。

[0216] 此外,当靶标是结合对(即如本文中所描述的受体-配体结合对)的一部分时,所述氨基酸序列和多肽可以是这样的:其与同类结合伴侣(例如配体、受体或其他结合伴侣,如适用)竞争与靶标的结合,和/或其(完全或部分地)中和结合伴侣与靶标的结合。

[0217] 适用时,下述也在本发明的范围内:本发明的氨基酸序列可结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的两个或更多个抗原决定簇、表位、部分、结构域、

亚基或其组合。在这种情形中，本发明的氨基酸序列和/或多肽所结合的IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原决定簇、表位、部分、结构域或亚基可以是基本上相同的(例如，如果IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项含有重复的结构基序或以多聚体形式存在)或者可以是不同的(在后者的情形中，本发明的氨基酸序列和多肽可以以相同或不同的亲和力和/或特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的所述不同的抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基)。

[0218] 还预期本发明的氨基酸序列和多肽将一般性地结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的所有天然存在的或合成的类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段；或者至少结合包含与本发明的氨基酸序列和多肽所结合的IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(例如野生型IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)中的抗原决定簇或表位基本上相同的一个或多个抗原决定簇或表位的IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的那些类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段。同样地，在这种情形中，本发明的氨基酸序列和多肽可以与本发明的氨基酸序列结合(野生型)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的亲和力和特异性相同或不同(即更高或更低)的亲和力和/或特异性结合所述类似物、变体、突变体、等位基因和片段。还包括在本发明的范围内的是结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的某些类似物、变体、突变体、等位基因部分和片段但不结合另外一些的本发明的氨基酸序列和多肽。

[0219] 此外，如本领域技术人员将清楚的，与相应的单体氨基酸序列相比，针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的含有两个或更多个氨基酸序列(优选地ISV)的蛋白或多肽可以更高的亲合力结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。例如，且没有限制地，与不同单体中的每一个相比，含有针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的不同表位的两个或更多个氨基酸序列的蛋白或多肽可(且通常将)以更高的亲合力结合，且含有针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的两个或更多个氨基酸序列的蛋白或多肽也可(且通常将)以更高的亲合力结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的多聚体。

[0220] 一般地，本发明的氨基酸序列和多肽将至少结合从生物学和/或治疗的角度最相关的那些IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的形式(包括单体、多聚体和相关的形式)，如本领域技术人员将清楚的。

[0221] 下述也在本发明的范围内：使用本发明的氨基酸序列和多肽的部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物，和/或使用包含一个或多个此类部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物或者基本上由其组成的蛋白或多肽，只要这些对于本申请所设想的用途而言是适当的。此类部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物将通常含有有功能的抗原结合位点(的至少一部分)用于结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；且更优选地将能够特异性地结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项，更优选地能够以如本文中所定义的亲和力(被适当地测量和/或表达为K_D-值(实际或表观)，K_A-值(实际或表观)，k_{on}-速率和/或k_{off}-速率，或备选地为IC_{50}值，如本文中所进一步讨论的)结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。由本文中进一步的描述，此类部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因、衍

生物，蛋白和/或多肽的某些非限制性的实例将变得清楚。也可通过将一个或多个(更小的)如本文中所定义的部分或片段适当地组合(即通过连接或遗传融合)来提供其它本发明的片段或多肽。当本发明的氨基酸序列为ISV时，所述部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物可以是所述ISV的部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物。

[0222] 在本发明的一个特定的、但是非限制性的方面(本文中对其将进一步描述)，与其所源自的氨基酸序列相比，所述类似物、突变体、变体、等位基因、衍生物具有在血清中增加的半衰期(如本文中进一步描述的)。例如，可将本发明的氨基酸序列与一个或多个延长半衰期的基团或部分(例如PEG)相连接(化学地或通过其他方式)，从而提供具有增加的半衰期的本发明的氨基酸序列的衍生物。

[0223] 在一个具体但非限制性的方面，本发明的氨基酸序列可以是包含免疫球蛋白折叠的氨基酸序列或者可以是在适当的条件下(例如生理条件)能够形成免疫球蛋白折叠的氨基酸序列。特别参考Halaby等人的综述，J.(1999)Protein Eng.12，563-71。优选地，当适当折叠从而形成免疫球蛋白折叠时，这种氨基酸序列能够特异性结合(如本文中所定义的)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；更优选地能够以如本文中所定义的亲和力结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观)，K_A-值(实际或表观)，k_{on}-速率和/或k_{off}-速率，或备选地为IC_{50}值，如本文中进一步描述的)。此外，此类氨基酸序列的部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物优选地使得它们包含免疫球蛋白折叠，或者在适当的条件下能够形成免疫球蛋白折叠。

[0224] 特别地但没有限制地，本发明的氨基酸序列可以是基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成的氨基酸序列；或者此类氨基酸序列的任何合适的片段(其将通常含有来自至少一个所述CDR的至少一些氨基酸残基，如本文中进一步描述的)。

[0225] 本发明的氨基酸序列可特别是免疫球蛋白序列或其合适的片段，更特别地为免疫球蛋白可变结构域序列或其合适的片段，例如轻链可变结构域序列(例如V_L-序列)或其合适的片段；或者重链可变结构域序列(例如V_H-序列)或其合适的片段。当本发明的氨基酸序列为重链可变结构域序列时，其可以是源自常规四链抗体的重链可变结构域序列(例如，而不限于，源自人抗体的V_H序列)或者是源自所谓“重链抗体”(如本文中所定义的)的所谓V_{HH}-序列(如本文中所定义的)。

[0226] 然而，应注意，在本发明的氨基酸序列(或ISV)(或者用于其表达的本发明的核苷酸序列)的来源方面，或者在产生或获得本发明的氨基酸序列或核苷酸序列的方式方面，本发明不限于。因此，本发明的氨基酸序列可以是天然存在的氨基酸序列(来自任何合适的物种)或者合成或半合成的氨基酸序列。在本发明的特定但非限制性的方面，所述氨基酸序列是天然存在的免疫球蛋白序列(来自任何合适的物种)或者合成或半合成的免疫球蛋白序列，包括但不限于“人源化的”(如本文中所定义的)免疫球蛋白序列(例如被部分或完全人源化的小鼠或兔免疫球蛋白序列，特别是部分或完全人源化的V_{HH}序列或纳米抗体)，“骆驼源化的”(如本文中所定义的)免疫球蛋白序列，以及通过例如下列技术获得的免疫球蛋白序列：亲和成熟(例如，从合成的、随机的或天然存在的免疫球蛋白序列开始)，CDR接枝，接

合(veneering),组合来自不同免疫球蛋白序列的片段,使用重叠引物进行的PCR组装,以及本领域技术人员熟知的用于工程化免疫球蛋白序列的类似技术;或者前述任意的任何合适的组合。参考例如标准的手册,以及本文中的进一步描述和所提及的现在有技术。

[0227] 类似地,本发明的核苷酸序列可以是天然存在的核苷酸序列或者合成或半合成的序列,并且可以例如是通过PCR从合适的天然存在的模板(例如分离自细胞的DNA或RNA)分离的序列,从文库(特别是表达文库)分离的核苷酸序列,通过将突变引入天然存在的核苷酸序列(使用本身已知的任何合适的技术,例如错配PCR)而制备的核苷酸序列,使用重叠引物通过PCR制备的核苷酸序列,或者使用本身已知的用于DNA合成的技术制备的核苷酸序列。

[0228] 如所提及的,本发明的氨基酸序列优选为免疫球蛋白单可变结构域(ISV),这是指包含有功能的抗原结合的免疫球蛋白可变结构域(在下述的意义上:其不需要与另一个免疫球蛋白可变结构域的相互作用-例如VH-VL相互作用-以形成有功能的抗原结合位点)。

[0229] 本发明的氨基酸序列特别可以是结构域抗体(或者适于作为结构域抗体使用的氨基酸序列),单结构域抗体(或者适于作为单结构域抗体使用的氨基酸序列),"dAb"(或者适于作为dAb使用的氨基酸序列)或纳米抗体™(如本文中所定义的,包括但不限于V_{HH}序列);其它单可变结构域,或其中任一种的任何合适的片段。对于(单)结构域抗体的一般性描述,也参考上文所引用的现有技术,以及EP 0 368 684。对于术语"dAb",参考例如Ward等人(Nature 19890ct 12;341(6242):544-6),Holt等人,Trends Biotechnol.,2003,21(11):484-490;以及例如WO 06/030220,WO 06/003388和Domantis Ltd的其它公开的专利申请。还应注意,虽然在本发明的情境中是较不优选的(因为它们不是哺乳动物来源的),单结构域抗体或单可变结构域可源自某些鲨鱼物种(例如,所谓的"IgNAR结构域",见例如WO 05/18629)。

[0230] 特别的,本发明的氨基酸序列可以是**纳米抗体®**(如本文中所定义的)或其合适的片段。[注意:**Nanobody®** , **Nanobodies®** 和**Nanoclone®** 是Ablynx N.V.的注册商标]此类针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体在本文中也将被称为"本发明的纳米抗体"。

[0231] 对于纳米抗体的一般性描述,参考下文的进一步描述以及本文中所引用的现有技术。然而,在这方面,应注意,这种描述和现有技术主要描述了所谓的"V_H3类别"的纳米抗体(即与V_H3类别的人种系序列具有高度序列同源性的纳米抗体,例如DP-47,DP-51或DP-29),所述纳米抗体形成本发明的优选方面。然而,应注意,本发明在其最广的意义上一般性地涵盖针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的任何类型的纳米抗体,且例如还涵盖属于所谓的"V_H4类别"的纳米抗体(即与V_H4类别的人种系序列具有高度序列同源性的纳米抗体,例如DP-78),如例如在WO 07/118670中所描述的。

[0232] 一般地,纳米抗体(特别是V_{HH}序列和部分人源化的纳米抗体)的特征可特别在于在一个或多个框架序列(同样如本文中所进一步描述的)中存在一个或多个"标志残基"(如本文中所定义的)。

[0233] 因此,一般地,纳米抗体可被定义为具有下述(一般性)结构的氨基酸序列

[0234] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0235] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,并且其中CDR1至CDR3分别是指互补决定区1至3,且其中一个或多个所述标志残基如在本文中所进一步定义的。

[0236] 具体地,纳米抗体可以是具有下述(一般性)结构的氨基酸序列

[0237] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0238] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,且其中CDR1至CDR3分别是指互补决定区1至3,且其中框架序列如在本文中所进一步定义的。

[0239] 更具体地,纳米抗体可以是具有下述(一般性)结构的氨基酸序列

[0240] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0241] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,并且其中CDR1至CDR3分别是指互补决定区1至3,且其中:

[0242] i)优选地从下面的表B-2中提及的标志残基中选择了根据Kabat编号在11,37,44,45,47,83,84,103,104和108位置处的一个或多个氨基酸残基;

[0243] 并且其中:

[0244] ii)所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1至22中的至少一个具有至少80%氨基酸统一性,其中为了确定氨基酸同一性程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基(在SEQ ID NO:1至22的序列中以X表示)。

[0245] 在这些纳米抗体中,CDR序列一般如本文中所进一步定义的。因此,本发明还涉及结合(如本文中所定义的)和/或针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,其合适的片段,以及包含一个或多个所述纳米抗体和/或合适的片段或基本上它们组成的多肽。

[0246] SEQ ID NO:623至693(见表A-1)提供针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项产生的数个V_{HH}序列的氨基酸序列。

[0247] 表A-1:优选的VHH序列或纳米抗体序列(在本文中也称作具有特定名称的序列或SEQ ID NO:X,其中X为关于相关氨基酸序列的数目):

[0248]

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
01D02	抗-IL-17A	623	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GLSFSSYALGWFRQAPGKERDFVAAI NWSGDNTHYADSVKGRFTISRDNAK NTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAQLG YESGYSLTYDYDYWGQGTQVTVSS
01G03	抗-IL-17A	624	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS ERTISNYDMGWFRQAPGKERELIAA DISWSALNTNYADSVKGRFTISRDNA KNMVYLQMNNLKPEDTAVYYCAAR RSGYASFDNWGQGTQVTVSS
02E03	抗-IL-17A	625	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWARQAPGEGLEWVSD INSGGTRTTYADSVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKPEDTAVYVCAKLSV FRSQLGGKYYGGDYENRGQGTQVT VSS
03B08	抗-IL-17A	626	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSC ISSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKN TVYLQMNSLKPEDTAVYHCARFGRT GWAEECVDYDYWGQGTQVTVSS
03E05	抗-IL-17A	627	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GVTFDDYSIGWFRQAPGKEREGVSCI SSSDGIPYYSDFVKGRFTTSIDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGFGRL CAEFDSWGQGTQVTVSS
01D06	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	628	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAD GRTFSTYGMTWFRQVPGKEREFVA HIPRSTYSPYYANSVKGRFTIARDDA KSTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVFT GGTYYVPTAYDYWGQGTQVTVSS

[0249] 表A-1(续)：

[0250]

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
02A08	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	629	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADS ERSFSFNAMGWFRQAPGKEREFVAA ISATGDDTYYADSVKGRFAISRDTAR NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCGARVN FDGTVSYTNDYAYWGQGTQVTVSS
02A10	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	630	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFALGYYAIGWFRQAPGKEREGVSC DSSSDGRTYYGDSVKGRFTISTDSAK NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATCTD FEYDYWGQGTQVTVSS
04B09	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	631	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTLGYYAIGWFRQAPGKEREGVSC DSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGK NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATCTD WNYDYWGQGTQVTVSS
03C07	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	632	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GFTFDDYAIGWFRQAPGKEREAVSC FSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKN TVYLQMNSLKPEDTAVYYCAGGGGS YYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTVS S
04A02	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	633	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS RNINIINYMAWYRQAPGNQRELVAA MTSDATTEYADSVKGRFTISRDIPEN

[0251]

			TVYLQMNSLKPEDTAVYYCNAKGIW DYLGRRDFGDYWGQGTQVTVSS
04B10	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	634	EVQLVESGGGLVQAGGSQSLSCVAS GTIVNINVMGWYRQAPGKQRELVAL ITSGGGTTYGDSVKGRFTISIDNAKN TVILQMNSLEAEDTAVYYCAAEIGYY SGGTYFSSEAHWGQGTQVTVSS
04G01	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	635	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTAS GTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVAL IFSGGSADYADSVKGRFTISRDNAKN TVYLEMNSLKAEDTAVYYCAAEIGY YSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSS
04F09	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	636	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GRTFSTHAMGWFRQAPGKERDFVA AIRWSDGSSFYADSVKGRFTISRDNA KNAVYLQSNSLKSEDTAVYVCYADV EGPTALHKYWGRGTQVTVSS
09D10	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	637	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAAS GSVFRIDVMRWHRQAPGKQREFLAS IASGGTTNYADSVKGRFTISRDNAKN TVYLQMNSLKPEDTAVYYCGANAES GPYTYWGLGTQVTVSS
09G10	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	638	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS DSVFTAKAVGWYRQPPGLQREWVAI ITSGGKTNYADSSVKGRFTVSVDKVK NTVTLQMNSLKPEDTAVYYCYAQW MGRDYWGQGTQVTVSS

[0252] 表A-1(续):

[0253]

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
11A06	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	639	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCKAS GFSLDYYALGWFRQAPGKEREGISCI TSSDASAYYTDSVKGRFTISRDNSKN TVYLQMNSLKTEDTAIYYCAAALLT CSSYYDAYTYWGQGTQVTVSS
06E11	抗-IL-17F	640	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVS GRAFSRGRLGWFRQAPGKEREFVAV AHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNA KNTMNLQMNSLKPEDTAVYYCAADS ETSGNWVYWGQGTQVTVSS
07B09	抗-IL-17F	641	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAS GGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAV LRWSDGHTAYADSVKGRFTISRDGA KNTMYLQMSSLKPEDTAIYYCTTAT RPGEWDYWGQGTQVTVSS
24G10	抗-IL-17F	642	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAA GGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAV FRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGA KNTLYLQMSSLKPEDTAIYYCTTATR PGEWDYWGQGTQVTVSS
07B11	抗-IL-17F	643	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVAS GRAFSSYVMGWFRQAPGMEREFVA LIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAAV RPGDYDYWGQGTQVTVSS
08A08	抗-IL-17F	644	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTFRPYRMGWFRRAPGKAREFVT LISWSSGRTSYADSVKGRFTISRDSAK NAVYLQMDNLKPEDTAVYFCAVDLS GDAVYDSWGQGTQVTVSS
08B07	抗-IL-17F	645	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GRDFRVKNVGWIRQAPGKQRELVA

			TITVGGSTNYADSAKGRFTISRDNAK NTVYLQMSSLKPEDTAVYYCNAVAT VTDYTGTYSDGFWGQGTQVTVSS
08H01	抗-IL-17F	646	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAS GGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAV LRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGA KNTVYLQMSSLKPEDTAIYYCTTGT RPGEWHYWGQGTQVTVSS
12A09	抗-IL-17F	647	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYRMAWVRQAPGKGLEWVSS TSTGGEMTNYADSVKGRFTISRDNA KNTLHLQMNSLKPEDTALYYCAAGT SAGHWSTGGQGTQVTVSS
16A04	抗-IL-17F	648	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAI SGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKN TLYLQMSSLKAEDTAVYYCTADQEF GYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS

[0254]

[0255] 表A-1(续)：

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
24B08	抗-IL-17F	649	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVS GGTFSTYKMGWFRQAPGKEREIVAR ISTNGPTAYAEFVKGRFTVSRENTKN TVYLQMNSLNIEDTAVYYCAAGYDS LFAGYDYWGQGTQVTVSS
01A01	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	650	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVSC FTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAK NTVYLQMNSLEPEDTAVYFCAAVNT FDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVT VSS
09B09	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-	651	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMYWARQAPGKGLEWIS ALAPGGDDEYYADSVNGRFTISRDNA

[0256]

[0257]

	17A/F		ENSLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKDH NVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
09E11	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	652	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMYWVRQAPGKGLEWIS ALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDN AENSLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKD HNVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
10A04	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	653	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMYWVRQAPGKGLEWIS ALAPGGGNRYYAESVNGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKD HNVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
10A05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	654	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYWMYWVRQAPGKGLEWIS ALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDN AENSLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKD HNVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
10D11	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	655	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMYWVRQAPGKGLEWIS ALAPGGEHRYYADSVNGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKD HNVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
10F02	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	656	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMYWVRQAPGKGLEWIS ALAPGGGNAYYADSVNGRFTISRDN AENLLYLQMNSLKSEDTAVYYCAKD HNVGYRTGEYDYGGQGTQVTVSS
11A02	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	657	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAI IINGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNA VYLQMNSLKPEDTAVYYCYYNIPGD VYWGQGTQVTVSS

[0258] 表A-1(续)：

[0259]

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列

[0260]

11A07	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	658	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAP GVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAI IANGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKN AVYLQMNSLKPEDTAVYYCYYNIPG DVYWGQGTRVTVSS
11C08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	659	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAI IVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKN AVYLQMNSLKPEDTAVYYCYYNIPG DVYWGQGTQVTVSS
11C09	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	660	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAI IVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKN AVYLQMDSLKPEDTAVYYCYYNIPG DVYWGQGTQVTVSS
12H11	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	661	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAI IVNGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKN AVYLQMNSLKPEDTAVYYCYYNIPG DVYWGQGTQVTVSS
13B03	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	662	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAAS GRANSINWFGWFRQTPGKEREFVAG IRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAK NTVDLQMDSLKPEDTAVYYCVLDLS TVRYWGQGTQVTVSS
13D05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	663	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAAS GRANSINWFGWFRQTPGKEREFVAG IRWTDAYTEYAASVKGRFTISRDNAK NTVGLQMDSLKPEDTAVYYCVLDLS TVRYWGQGSQVTVSS
13E02	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	664	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAIS GSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGIT MYLQMNSLKPEDTAVYYCATRRGL YYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
01D08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-	665	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTYYAMGWLRQAPGKEREFVAAIS GSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGIT

[0261]

	17A/F		MYLEMNSLKPEDTAVYYCATRRGR YYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
13E07	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	666	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTYYAMGWLRQAPGKEREFVAAIS GSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGIT MYLQMNSLKPEDTAVYYCATRRGL YYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
13G06	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	667	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTYHAMGWLRQAPGKEREFVAAV SGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGI TMYLQMNSLKPEDTAVYYCATRRG LYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS

[0262] 表A-1(续)：

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
13H05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	668	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTYDAMGWFRQAPGKEREFVAAIS GSGEDTYYADSVKGRFTCSKDNAKD TMYLQMNSLKPEDTAVYYCATRRG LYFITDSNDYENWGQGTQVTVSS
13E05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	669	EVQLVESGGGKVQAGDSLTLSCVAS GGTFSNYAAWFRQAPGKDRRELVVS IFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTK NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCASAYN PGVGYDYWGQGTQVTVSS
17B03	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	670	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEAS GGTFSNYAAWFRQGPGKGRELVVSI FRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKN TVYLQMNSLKPEDTGIYYCASAYNP GIGYDYWGQGTQVTVSS
17D08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	671	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVAS GGTFSNYAAWFRQAPGKDRRELVVS IFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTK NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCASAYN PGVGYDYWGQGTQVTVSS

[0263]

[0264]

17E05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	672	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGPGKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17G08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	673	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGPGKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17H04	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	674	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGKGRELILSIFRSGSITYTADSVKGRFTGSRVNTKNTAYLQMNNLKPEDTAVYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
17H07	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	675	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
01C09	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	676	EVQLVKSGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVGAISMSGEDTIYATSVKGRFTISRDDARNTVTLHMTSLKPEDTAVYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS

[0265] 表A-1(续)：

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
01F10	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	677	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVAAISMSGEDAAYATSVKGRFTISRDNARNTVYLHMTTLKPEDTAVYYCAARTSYNGIYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS
02D02	交叉反应：抗-IL-17A，	678	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCARSGRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVA

[0266]

[0267]

	IL-17F 和 IL-17A/F		AISMSGDDTAYATFVKGRFTIVRDDD KNTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAART SYSGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13A08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	679	EVQLVESRGRLVQAGGSLRLSCAAS GRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAA ISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDAR NTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAARTS YDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13B05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	680	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAAS GRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAA ISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDAR NTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAARTS YDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13C06	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	681	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAAS GRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAA ISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDAR NTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAARTS YDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13E01	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	682	EVQLVESEGGLVQAGGSLRLSCARS GHAFTSYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTIYRDFVKGRFTISRDNA RNTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAART SYDGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13E03	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	683	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDSA RNTVYLHMTRLKPEDTAVYSCAART SYDGRYDYIDDYSDWGQGTQVTVSS
13E08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	684	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAGS GRTLYSYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNA RNTVYLHMTSLKPEDTAVYHCAART SYSGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13G04	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	685	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTLYSYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNA RNTVYLHMSSLKPEDTAVYHCAART SYSGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS

[0268] 表A-1(续)：

[0269]

名称	性质	SEQ ID NO: X，其中 X=	氨基酸序列
13G05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	686	EVQLVESGGGLVQAGGSLELSCARS GRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTAYATFVKGRFTFSRDDD KNTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAART SYSGMYDYIHDYSYWGQGTQVTVSS
13G08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	687	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTFFSYPMGWFRQAPGKEREFVAA ISMSGDDSAYRDFVKGRFTISRDNAR DTVYLHMTSLKPEDTAIYYCAARTS YNGRYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
13H03	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	688	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAS GRTFTTYPMGWFRQAPGKEREFVA AISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDNA RNTVYLHMTRLKPEDTAVYSCAART SYDGRYDYIDDYSDWGQGTQVTVSS
17C01	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	689	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAAS GRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAA ISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDAR NTVYLHMTSLKPEDTAVYYCAARTS YDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
15A08	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	690	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVSC VSSSDGRTAYADSVKGRFTISRDNAK NTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATVME YGLGCTTDVLDAWGQGTLVTVSS
13G02	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	691	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAAS GGTFSVFAMRWFRQAPGKEREFVA GISWTGGTTYYADSVKGRFTMSADN AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVD VGGGSDRYLGQGTQVTVSS
17E02	交叉反应：抗-IL-17A，	692	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAAS GGTFSVFAMRWFRQAPGKEREFVA

[0270]

	IL-17F 和 IL-17A/F		GISWTGGTTYYADSVKGRFTMSADNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
18B05	交叉反应：抗-IL-17A，IL-17F 和 IL-17A/F	693	EVQLVKSGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSLFAMGWFREAPGKEREFVAAIRWSDGSSYYADSVKGRFTISRDNAKNAVHLQSNSLKSEDTAVYYCYADVQGGLHRYWGQGTQVTVSS

[0271] 特别地，本发明在一些具体的方面提供：

[0272] -氨基酸序列(特别是ISV)，其针对(如本文中所定义的)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％，优选至少85％，例如90％或95％或更多序列同一性。这些氨基酸序列还可以是这样的：它们中和同源配体与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合；和/或与同源配体竞争与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合；和/或针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项上的相互作用位点(如本文中所定义的)(例如配体结合位点)；

[0273] -氨基酸序列(特别是ISV)，其交叉阻断(如本文中所定义的)SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列中的至少一个与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合和/或竞争SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列中的至少一个与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合。同样地，这些氨基酸序列还可以是这样的：它们中和同源配体与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合；和/或与同源配体竞争与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合；和/或针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项上的相互作用位点(如本文中所定义的)(例如配体结合位点)；

[0274] 所述氨基酸序列(或ISV)可以是如本文中进一步描述的(并且可以例如为纳米抗体)；以及包含一个或多个此种氨基酸序列的本发明的多肽(其可以是如本文中进一步描述的，并且可以例如是如本文中所定义的双特异性的和/或双互补位(biparatopic)多肽)，以及编码此类氨基酸序列和多肽的核酸序列。此类氨基酸序列和多肽不包括任何天然存在的配体。

[0275] 在某些其它具体的方面，本发明提供：

[0276] -本发明的氨基酸序列(特别是ISV)，相比于IL-17B，IL-17C，IL-17D，和/或IL-17E，其特异于IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；

[0277] 所述本发明的氨基酸序列可以是如本文中进一步描述的(并且可以例如为纳米抗体)；以及包含一个或多个此类氨基酸序列的本发明的多肽(其可以是如本文中进一步描述的并且可以例如是双特异性的和/或双互补位的多肽，如本文中所定义的)，以及编码此类氨基酸序列和多肽的核酸序列。此类氨基酸序列和多肽不包括任何天然存在的配体。

[0278] 因此，本发明的某些特别优选的纳米抗体为为能够结合(如本文中所进一步定义的)和/或针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体，且其：

[0279] i)与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)中的至少一个氨基酸序列具有至少80％氨基

酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度的目的，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基。在这方面，也参考表B-1，其列出了SEQ ID NO:623至693的纳米抗体(见表A-1)的框架1序列(SEQ ID NO:126至196)，框架2序列(SEQ ID NO:268至338)框架3序列(SEQ ID NO:410至480)和框架4序列(SEQ ID NO:552至622)(关于框架1序列的位置1至4及27至30的氨基酸残基，也参考上文所作的评论。因此，为了确定氨基酸同一性的程度，优选不考虑这些残基)；

[0280] 并且其中：

[0281] ii)优选地，根据Kabat编号位于位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自下面表B-2 中所提及的标志残基。

[0282] 在这些纳米抗体中，CDR序列一般如本文中所进一步定义的。

[0283] 同样地，此类纳米抗体可以任何合适的方式源自任何合适的来源，并且可例如是天然存在的V_{HH}序列(即来自合适的骆驼科物种)或者合成或半合成的氨基酸序列，这包括但不限于“人源化的”(如本文中所定义的)纳米抗体，“骆驼源化的”(如本文中所定义的)免疫球蛋白序列(特别是骆驼源化重链可变结构域序列)，以及通过例如下列技术获得的纳米抗体：亲和成熟(例如，从合成的、随机或天然存在的免疫球蛋白序列开始)，CDR接枝，镶合，组合源自不同免疫球蛋白序列的片段，使用重叠引物进行的PCR装配，以及本领域技术人员熟知的用于工程化免疫球蛋白序列的类似技术；或者如本文中所进一步描述的前述任意的任何适当组合。此外，当纳米抗体包含V_{HH}序列时，所述纳米抗体可被适当地人源化，如本文中进一步描述的，从而提供本发明的一个或多个其它(部分或完全)人源化纳米抗体。类似地，当纳米抗体包含合成或半合成序列(例如部分人源化序列)时，所述纳米抗体可任选地被进一步适当人源化，同样如本文中所定义的，同样为了提供一个或多个本发明的其它(部分或完全)人源化纳米抗体。

[0284] 特别地，人源化纳米抗体可以是如之前的段落中对于纳米抗体所一般性地定义的，但是其中存在至少一个为和/或相应于人源化取代(如本文中所定义的)的氨基酸残基(特别是在至少一个框架残基中)。基于本文中的公开，一些优选的但非限制性的人源化取代(及其合适的组合)对于本领域技术人员将变得清楚。此外，或备选地，可通过比较天然存在的V_{HH}序列的框架区序列与一个或多个密切相关的人V_H序列的相应框架序列来确定其它潜在有用的人源化取代，之后可将如此确定的潜在有用的人源化取代中的一个或多个(或其组合)引入所述V_{HH}序列中(以任何本身已知的方式，如本文中所进一步描述的)且可就与靶标的亲和力、稳定性、表达的难易和水平和/或其它所需的性质测试所产生的人源化V_{HH}序列。如此，通过有限程度的尝试和错误，本领域技术人员可基于本文中的公开而确定其它合适的人源化取代(或其合适的组合)。此外，基于前述内容，纳米抗体(的框架区)可被部分人源化或完全人源化。

[0285] 因此，一些其它本发明的优选纳米抗体为能够结合(如本文中进一步定义的)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体，并且其：

[0286] i)为SEQ ID NOs:623至693(见表A-1)的氨基酸序列之一的人源化变体；和/或

[0287] ii)与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％的氨基酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度的目的，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基；

[0288] 并且其中：

[0289] i)优选地根据Kabat编号位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自下面表B-2中提及的标志残基。

[0290] 根据本发明的另一个具体方面,本发明提供数段氨基酸残基(即小肽),其特别适于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。这些氨基酸残基段可存在于和/或可被掺入本发明的氨基酸序列中,特别是其插入方式使得它们形成本发明的氨基酸序列的抗原结合位点(的一部分)。由于这些氨基酸残基段首先是作为针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项产生的重链抗体或V_{HH}序列的CDR序列(或者可以是基于和/或源自此种CDR序列,如本文中进一步描述的),它们在本文中也将一般性地被称作“CDR序列”(即分别为CDR1序列,CDR2序列和CDR3序列)。然而,应注意本发明在其最广泛的意义上不限于这些氨基酸残基段在本发明的氨基酸序列中可能具有的特定结构作用或功能,只要这些氨基酸残基段允许本发明的氨基酸序列结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。因此,一般地,本发明在其最广泛的意义上包含下述任意氨基酸序列:其能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且包含如本文中所定义的一个或多个CDR序列,特别是两个或更多个此类CDR序列的适当组合,所述两个或更多个此类CDR序列通过一个或多个其它氨基酸序列被适当地彼此连接,从而使得整个氨基酸序列形成能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合结构域和/或结合单元。然而,还应注意在本发明的氨基酸序列中仅存在一个此类CDR序列可能本身就已经足以提供能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的本发明的氨基酸序列;再次参考例如WO 03/050531或后续递交中所描述的所谓的“快速片段(Expedite fragment)”。

[0291] 因此,在另一个具体但非限制性的方面,本发明的氨基酸序列(或ISV)可以是包含至少一个选自本文中所描述的CDR1序列,CDR2序列和CDR3序列(或其任何合适的组合)的氨基酸序列的氨基酸序列。具体地,本发明的氨基酸序列可以是包含至少一个抗原结合位点的氨基酸序列,其中所述抗原结合位点包含至少一个选自本文中所描述的CDR1序列,CDR2序列和CDR3序列(或其任何合适的组合)的氨基酸序列。

[0292] 一般地,在本发明的这方面,本发明的氨基酸序列(或ISV)可以是包含至少一个氨基酸残基段的任何氨基酸序列,其中所述氨基酸残基段具有相应于至少一个本文中所描述的CDR序列的氨基酸序列。所述氨基酸序列可以包含或不包含免疫球蛋白折叠。例如而没有限制地,所述氨基酸序列可以是包含至少一个所述CDR序列的免疫球蛋白序列的适当片段,但是其不足够大以形成(完整的)免疫球蛋白折叠(再次参考例如WO 03/050531中描述的“快速片段”)。备选地,此类氨基酸序列可以是包含相应于所述CDR序列的至少一个氨基酸残基段的合适的“蛋白支架”(即作为其抗原结合位点的一部分)。用于呈递氨基酸序列的合适的蛋白支架对于本领域技术人员将是清楚的,且例如包含而不限于基于或衍生自免疫球蛋白的结合支架(即除本文中已经描述的免疫球蛋白序列之外的),衍生自蛋白A结构域的蛋白支架(例如Affibodies™),淀粉酶抑肽,纤连蛋白,脂质运载蛋白,CTLA-4,T-细胞受体,经设计的锚定重复,avimers和PDZ结构域(Binz等人,Nat.Biotech 2005,23:1257),以及基于DNA或RNA的结合部分包括但不限于DNA或RNA适配体(Ulrich等人,Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32)。

[0293] 同样地,包含这些CDR序列中的一个或多个的任何本发明的氨基酸序列(或ISV)优

选地为使得其能够特异性地结合(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,且更具体地是使得其能够以如本文中所定义的亲和力结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观),K_A-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地为IC_{50}值,如本文中进一步描述的)。

[0294] 更具体地,根据本发明的这一方面的氨基酸序列可以是包含至少一个抗原结合位点的氨基酸序列(或ISV),其中所述抗原结合位点包含至少两个氨基酸序列,其选自本文中所描述的CDR1序列,本文中所描述的CDR2序列和本文中所描述的CDR3序列,从而(i)当第一氨基酸序列选自本文中所描述的CDR1序列时,第二氨基酸序列选自本文中所描述的CDR2序列或本文中所描述的CDR3序列;(ii)当第一氨基酸序列选自本文中所描述的CDR2序列时,第二氨基酸序列选自本文中所描述的CDR1序列或本文中所描述的CDR3序列;或者(iii)当第一氨基酸序列选自本文中所描述的CDR3序列时,第二氨基酸序列选自本文中所描述的CDR1序列或本文中所描述的CDR3序列。

[0295] 甚至更具体地,本发明的氨基酸序列可以是包含至少一个抗原结合位点的氨基酸序列(或ISV),其中所述抗原结合位点包含至少三个氨基酸序列,其选自本文中所描述的CDR1序列,本文中所描述的CDR2序列和本文中所描述的CDR3序列,从而第一氨基酸序列选自本文中所描述的CDR1序列时,第二氨基酸序列选自本文中所描述的CDR2序列,而第三氨基酸序列选自本文中所描述的CDR3序列。CDR1,CDR2和CDR3序列的优选组合从本文中的进一步描述中将变得清楚。如本领域技术人员将清楚的,此类氨基酸序列优选地为免疫球蛋白序列(如本文中进一步描述的),但是其也可以是例如包含用于呈递所述CDR序列的合适的支架的任何其它氨基酸序列。

[0296] 因此,在一个具体但非限制性的方面,本发明涉及针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列(特别是ISV),其包含一个或多个选自下组的氨基酸残基段:

[0297] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[0298] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[0299] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0300] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[0301] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[0302] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0303] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[0304] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性氨基酸序列;

[0305] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0306] 或它们的任何合适的组合。

[0307] 当本发明的氨基酸序列(或ISV)包含一个或多个根据b)和/或c)的氨基酸序列时:

[0308] i)与相应的根据a)的氨基酸序列相比,此种根据b)和/或c)的氨基酸序列中的任何氨基酸置换优选地为保守性氨基酸置换(如本文中所定义的);

[0309] 和/或

[0310] ii)与相应的根据a)的氨基酸序列相比,根据b)和/或c)的氨基酸序列优选地仅包含氨基酸置换,而不包含氨基酸缺失或插入;

[0311] 和/或

[0312] iii)根据b)和/或c)的氨基酸序列可以是使用本身已知的一个或多个亲和成熟技术通过亲和成熟而衍生自根据a)的氨基酸序列的氨基酸序列。

[0313] 类似地,当本发明的氨基酸序列含有根据e)和/或f)的一个或多个氨基酸序列时:

[0314] i)与根据d)的相应氨基酸序列相比,根据e)和/或f)的此种氨基酸序列中的任何氨基酸取代优选为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的);

[0315] 和/或

[0316] ii)与相应的根据d)的氨基酸序列相比,根据e)和/或f)的氨基酸序列优选地仅包含氨基酸置换,而不包含氨基酸缺失或插入;

[0317] 和/或

[0318] iii)根据e)和/或f)的氨基酸序列可以是使用本身已知的一个或多个亲和成熟技术通过亲和成熟而衍生自根据d)的氨基酸序列的氨基酸序列。

[0319] 此外,类似地,当本发明的氨基酸序列含有根据h)和/或i)的一个或多个氨基酸序列时:

[0320] i)与根据g)的相应氨基酸序列相比,根据h)和/或i)的此种氨基酸序列中的任何氨基酸取代优选为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的);

[0321] 和/或

[0322] ii)与相应的根据g)的氨基酸序列相比,根据h)和/或i)的氨基酸序列优选地仅包含氨基酸置换,而不包含氨基酸缺失或插入;

[0323] 和/或

[0324] iii)根据h)和/或i)的氨基酸序列可以是使用本身已知的一个或多个亲和成熟技术通过亲和成熟而衍生自根据g)的氨基酸序列的氨基酸序列。

[0325] 应理解,前述最后的段落也一般性地应用于分别包含根据b),c),e),f),h)或i)的一个或多个氨基酸序列的本发明的氨基酸序列。

[0326] 在此特定方面,所述氨基酸序列(或ISV)优选地包含选自下列的一个或多个氨基酸残基段:

[0327] i)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[0328] ii)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;和

[0329] iii)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[0330] 或它们的任何合适的组合。

[0331] 此外,优选地,在此种氨基酸序列中,至少一个所述氨基酸残基段形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[0332] 在更具体的、但同样是非限制性的方面，本发明涉及针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项氨基酸序列(或ISV)，其包含两个或更多个选自下述的氨基酸残基段：

[0333] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0334] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0335] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0336] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0337] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0338] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0339] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0340] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0341] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0342] 从而(i)当第一氨基酸残基段相应于根据a)，b)或c)的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于根据d)，e)，f)，g)，h)或i)的氨基酸序列之一；(ii)当第一氨基酸残基段相应于根据d)，e)或f)的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于根据a)，b)，c)，g)，h)或i)的氨基酸序列之一；或者(iii)当第一氨基酸残基段相应于根据g)，h)或i)的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于根据a)，b)，c)，d)，e)或f)的氨基酸序列之一。

[0343] 在这一具体方面，所述氨基酸序列优选地包含两个或更多个选自下列的氨基酸残基段：

[0344] i)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0345] ii)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；和

[0346] iii)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0347] 从而，(i)当第一氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:339至409或SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列之一；(ii)当第一氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:197至267或SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列之一；或者(iii)当第一氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列之一时，第二氨基酸残基段相应于SEQ ID NO:197至267或SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列之一。

[0348] 此外，在此种氨基酸序列中，所述至少两个氨基酸残基段同样优选地形成用于结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[0349] 在甚至更具体的、但是非限制性的方面，本发明涉及针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列(或ISV)，其包含三个或更多个氨基酸残基段，其中第一氨基酸残基段选自：

[0350] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0351] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0352] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0353] 第二氨基酸残基段选自：

[0354] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0355] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0356] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0357] 第三氨基酸残基段选自:

[0358] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0359] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0360] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0361] 优选地,在此具体的方面,第一氨基酸残基段选自SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;第二氨基酸残基段选自SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;第三氨基酸残基段选自SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列。

[0362] 同样地,优选地,在此种氨基酸序列中,所述至少三个氨基酸残基段形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[0363] 从本文中的进一步公开,此类氨基酸序列段的优选组合将变得清楚。

[0364] 优选地,在此种氨基酸序列中,所述CDR序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列中的至少一个的CDR序列具有至少70％氨基酸同一性,优选地至少80％氨基酸同一性,更优选地至少90％氨基酸同一性,例如95％氨基酸同一性或更多,或者甚至基本上100％氨基酸同一性。这种氨基酸同一性程度可以例如通过确定(以本文中所描述的方式)所述氨基酸序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的序列中的一个或多个的氨基酸同一性程度来确定,其中不考虑形成框架区的氨基酸残基。此外,此类本发明的氨基酸序列可为如本文中进一步描述的。

[0365] 此外,此类氨基酸序列优选地使得它们能够特异性结合(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;且更具体地是使得其能够以如本文中所定义的亲和力结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(适当地被测量和/或表达为KD-值(实际或表观),KA-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地为IC50值,如本文中进一步描述的)。

[0366] 当本发明的氨基酸序列(或ISV)基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成时,本发明的氨基酸序列优选地使得：

[0367] -CDR1选自:

[0368] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0369] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0370] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0371] 和/或

[0372] -CDR2选自:

[0373] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0374] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0375] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0376] 和/或

[0377] -CDR3选自：

[0378] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0379] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0380] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[0381] 特别地,本发明的氨基酸序列(或ISV)可以使得CDR1选自SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;和/或CDR2选自SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;和/或CDR3选自SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列序列。

[0382] 特别地,当本发明的氨基酸序列(或ISV)基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成时,本发明的氨基酸序列优选地使得:

[0383] -CDR1选自:

[0384] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0385] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0386] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0387] 以及

[0388] -CDR2选自：

[0389] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0390] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0391] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0392] 以及

[0393] -CDR3选自：

[0394] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0395] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0396] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;或此种氨基酸序列的任何合适的片段。

[0397] 特别的,本发明的此种氨基酸序列(或ISV)可以使得CDR1选自SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;CDR2选自SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;CDR3选自SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列。

[0398] 同样地,从本文中的进一步描述,CDR序列的优选组合将变得清楚。

[0399] 此外,此类氨基酸序列优选地使得它们能够特异性地结合(如本文中所定义的)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;且更具体地是使得其能够以如本文中所定义的亲和力结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观),K_A-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地为IC_{50}值,如本文中进一步描述的)。

[0400] 在一个优选的但非限制性的方面,本发明涉及基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成的氨基酸序列(或ISV),其中所述氨基酸序列的CDR序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的氨基酸序列的至少一种的CDR序列具有至少70％氨基酸同一性,优选地至少80％氨基酸同一性,更优选地至少90％氨基酸同一性,例如95％氨基酸同一性或更高,甚至基本上100％氨基酸同一性。这种氨基酸同一性程度可以例如通过确定(以本文中所描述的方式)所述氨基酸序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的序列中的一个或多个的氨基酸同一性程度来确定,其中不考虑形成框架区的氨基酸残基。此种本发明的氨基酸序列可以是如本文中进一步描述的。

[0401] 在本发明的此种氨基酸序列中,框架序列可以是任何合适的框架序列,且合适的框架序列的实例对于本领域技术人员而言将是清楚的,例如基于标准的手册以及本文中的进一步公开和所提及的现有技术。

[0402] 所述框架序列优选为免疫球蛋白框架序列或衍生(例如,通过人源化或骆驼源化)自免疫球蛋白框架序列的框架序列(的合适的组合)。例如,所述框架序列可以是衍生自轻链可变结构域(例如V_L-序列)和/或重链可变结构域(例如V_H-序列)的框架序列。在一个特别优选的方面,所述框架序列为衍生自V_{HH}-序列的框架序列(其中所述框架序列可任选地被部分或完全人源化)或者经骆驼源化(如本文中所定义的)的常规V_H序列。

[0403] 所述框架序列优选地使得本发明的氨基酸序列(或ISV)为结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸序列);为单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸序列);为“dAb”(或适合用作dAb的氨基酸序列);或纳米抗体(包括但不限于V_{HH}序列)。同样地,合适的框架序列对于本领域技术人员来说将是清楚的,例如基于标准的手册以及本文中的进一步公开和所提及的现有技术。

[0404] 特别地,存在于本发明的氨基酸序列中的框架序列可包含一个或多个标志残基(如本文中所定义的),从而本发明的氨基酸序列为纳米抗体。此类框架序列(的适当组合)的某些优选的但非限制性的实例由本文中的进一步公开将变得清楚。

[0405] 同样地,如本文中对于本发明的氨基酸序列一般性地描述的,也可能使用前述任意的合适的片段(或片段的组合),例如含有一个或多个适当地侧翼为一个或多个框架序列

和/或被一个或多个框架序列连接的CDR序列的片段(例如,以这些CDR和框架序列在所述片段所源自的全长免疫球蛋白序列中可存在的顺序相同的顺序)。所述片段同样地还可以是这样的:它们包含或可形成免疫球蛋白折叠,或其备选地为这样的:它们不包含或不能形成免疫球蛋白折叠。

[0406] 在一个具体的方面,所述片段包含如本文中所定义的单CDR序列(特别是CDR3序列),其每一侧的侧翼为框架序列(的一部分)(特别是在所述片段所源自的免疫球蛋白序列中与所述CDR序列相邻的框架序列的一部分。例如,CDR3序列之前可以是FR3序列(的一部分)并且其后为FR4序列(的一部分))。所述片段还可含有二硫桥,特别是连接分别位于所述CDR序列之前和之后的两个框架区的二硫桥(为了形成此种二硫桥的目的,可使用天然存在于所述框架区中的半胱氨酸残基,或备选地可将半胱氨酸残基合成地添加至或引入所述框架区中)。关于这些"快速片段"的进一步的描述,同样参考WO03/050531以及WO2008/068280(也参见PCT/EP2009/054533)。

[0407] 另一方面,本发明涉及化合物或构建体,特别是包含一个或多个本发明的氨基酸序列(或ISV)(或其合适的片段)或基本上由其组成的蛋白或多肽(在本文中也分别称作"本发明的化合物"或"本发明的多肽"),并且其任选地还包含一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元。如由本文中的进一步公开对本领域技术人员将变得清楚的,此类其它基团、残基、部分、结合单元或氨基酸序列可以为本发明的氨基酸序列(和/或其所存在于的化合物或构建体)提供或不提供其它功能,并且可以修饰或不修饰本发明的氨基酸序列的性质。

[0408] 例如,此类其它基团、残基、部分或结合单元可以是一个或多个其它的氨基酸序列,从而所述化合物或构建体为(融合)蛋白或(融合)多肽。在优选但非限制性的方面,所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为免疫球蛋白序列。甚至更优选地,所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列,或纳米抗体。

[0409] 备选地,此类基团、残基、部分或结合单元可以例如为化学基团、残基、部分,其本身可以是或不是有生物学和/或药学活性的。例如且不限于,此类基团可与一个或多个本发明的氨基酸序列相连以提供本发明的氨基酸序列或多肽的"衍生物",如本文中进一步描述的。

[0410] 也在本发明的范围内的是化合物或构建体,其包含一个或多个如本文中所定义的衍生物或者基本上由其组成,并且任选地还包括一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元,任选地通过一个或多个连接子连接。优选地,所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为氨基酸序列。

[0411] 在上文所述的化合物或构建体中,所述一个或多个本发明的氨基酸序列及所述一个或多个基团、残基、部分或结合单元可直接彼此连接和/或通过一个或多个合适的连接子或间隔子连接。例如,当所述一个或多个基团、残基、部分或结合单元为氨基酸序列时,所述连接子也可能是氨基酸序列,从而所产生的化合物或构建体为融合(蛋白)或融合(多肽)。

[0412] 如从上文和本文中的进一步描述将是清楚的,这是指本发明的所述氨基酸序列(或ISV)可被用作"构建块"以形成本发明的多肽,即通过将它们彼此之间、与一个或多个其它本发明的氨基酸序列和/或与一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元适当地组合,

从而形成如本文中所定义的化合物或构建体(例如而不限于,本文中所描述的本发明的双互补位的、双/多价和双/多特异性多肽),其在一个分子中组合一个或多个所需的性质或生物学活性。

[0413] 本发明的化合物或多肽可一般性地通过包括至少一个下列步骤的方法来制备:将一个或多个本发明的氨基酸序列(或ISV)与一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元适当地连接(任选地通过一个或多个合适的连接子)从而提供本发明的化合物或多肽。本发明的多肽还可以通过一般性地包括至少下列步骤的方法来制备:提供编码本发明的多肽的核酸,以适当的方式表达所述核酸,回收经表达的本发明的多肽。可以其本身已知的方式来实施此类方法,这对于本领域技术人员来说将是清楚的,例如基于本文中进一步描述的方法和技术。

[0414] 从本发明的氨基酸序列(或ISV)开始,设计/选择和/或制备本发明的化合物或多肽的方法,在本文中也称作"格式化"本发明的所述氨基酸序列;并且成为本发明的化合物或多肽的一部分的本发明的氨基酸被称作是"经格式化的"或被称作是所述本发明的化合物或多肽的"格式"。基于本文中的公开,本发明的氨基酸序列可被格式化的方式的实例以及此类格式的实例对于本领域技术人员将是清楚的;并且此类经格式化的氨基酸序列形成本发明的其它方面。

[0415] 在本发明的一个具体的方面,与本发明的相应氨基酸序列相比,本发明的化合物或多肽可具有增加的半衰期。基于本文中的进一步公开,此类化合物和多肽的某些优选的但非限制性的实例对于本领域技术人员将变得清楚,并且例如包括经化学修饰(例如,通过聚乙二醇化的方式)以增加其半衰期的本发明的氨基酸序列或多肽;包含至少一个用于结合血清蛋白(例如血清白蛋白)的其它结合位点的本发明的氨基酸序列;或者包含与增加本发明的氨基酸序列的半衰期的至少一个部分(特别是至少一个氨基酸序列)相连接的至少一个本发明的氨基酸序列的本发明的多肽。基于本文中的进一步公开,包含此类半衰期延长部分或氨基酸序列的本发明的多肽的实例对于本领域技术人员将变得清楚;并且例如包括而不限于,其中一个或多个本发明的氨基酸序列与一个或多个血清蛋白或其片段(例如(人)血清白蛋白或其合适的片段)或者与一个或多个能够结合血清蛋白的结合单元(例如结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列,或能够结合血清蛋白(例如血清白蛋白(例如人血清白蛋白))的纳米抗体,血清免疫球蛋白例如IgG,或转铁蛋白;还参考本文中提及的其它描述和参考文献)适当连接的多肽;其中本发明的氨基酸序列与Fc部分(例如人Fc)或其合适的部分或片段连接的多肽;或者其中一个或多个本发明的氨基酸序列与一个或多个能够结合血清蛋白的小蛋白或肽适当连接的多肽。

[0416] 例如,本发明的化合物或本发明的多肽可包含一个或多个本发明的氨基酸序列(其可以是如本文中进一步描述的;并且当存在两个或更多个本发明的氨基酸序列时,它们可以是相同的或不同的)以及一个或多个(通常仅为一个,并且在血清-白蛋白结合肽的情况下其可以是串联反复)血清白蛋白结合肽或血清白蛋白结合结构域(以及任选地如本文中进一步描述的一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元)。在本发明的此类化合物或多肽中,所述"血清白蛋白结合肽或结合结构域"可以是能够增加构建体半衰期的任何合适的血清-白蛋白结合肽或结合结构域(与不含所述血清-白蛋白结合肽或结合结构域的相同

构建体相比)，并且特别地可以是在申请人的WO 2008/068280中描述的血清白蛋白结合肽(特别是WO 2009/127691以及非预公布的美国申请61/301819，都是来自申请人的)，或者血清-白蛋白结合性免疫球蛋白单可变结构域(例如，血清-白蛋白结合性纳米抗体；例如Alb-1或Alb-1的人源化版本例如Alb-8，对此参考例如WO 06/122787)。也可使用Alb11。在一个实施方案中，Alb11具有氨基酸序列SEQ ID NO 841或SEQ ID NO 842。

[0417] 关于半衰期，应注意，在本发明中，通过使用本文中所描述的各种半衰期延长技术(例如，通过适当地选择根据WO 2008/068280，WO 2009/127691和/或非预公布的美国申请61/301，819的血清-白蛋白结合肽)，本发明的构建体或多肽的半衰期可以被(并且优选地被)适当地“调整”用于所欲的(治疗和/或诊断性)应用和/或用于获得所欲的治疗和/或药学效果以及可能的不欲的副作用之间的最佳平衡。

[0418] 一般地，与本发明本身的相应氨基酸序列相比，具有增加的半衰期的本发明的化合物或多肽优选地具有至少1.5倍、优选地至少2倍，例如至少5倍，例如至少10倍或超过20倍更长的半衰期。例如，与本发明本身的相应氨基酸序列相比，具有增加的半衰期的本发明的化合物或多肽可具有以超过1小时、优选地超过2小时、更优选地超过6小时，例如超过12小时，或甚至超过24，48或72小时增加的半衰期。

[0419] 在本发明的优选但非限制性的方面，与本发明本身的相应氨基酸序列相比，此类本发明的化合物或多肽具有以超过1小时，优选超过2小时，更优选超过6小时，例如超过12小时，或甚至超过24，48或72小时增加的血清半衰期。

[0420] 在本发明的另一个优选的但非限制性的方面，本发明的此类化合物或多肽显示出至少约12小时，优选至少24小时，更优选至少48小时，甚至更优选至少72小时或更长的在人中的血清半衰期。例如，本发明的化合物或多肽可具有至少5天(例如约5至10天)，优选至少9天(例如约9至14天)，更优选至少约10天(例如约10至15天)，或至少约11天(例如约11至16天)，更优选至少约12天(例如约12至18天或更长)，或超过14天(例如约14至19天)的半衰期。

[0421] 图6和SEQ ID NO:710至759以及图8和SEQ ID NO:826至837给出了一些优选的但非限制性的本发明的多肽的实例，并且这些中的每一个都形成本发明的其它方面。所有这些多肽都含有根据WO 06/122787的白蛋白结合纳米抗体(Alb-8，其在本文中也称作Alb-11)以增加半衰期。来自图8和SEQ ID NO:826至837的多肽是基于作为构建块的本发明的人源化和/或序列优化的氨基酸序列。基于本文中的进一步公开，本领域技术人员将能够提供本发明的其它化合物、构建体和/或多肽，其基于本文中所述的相同或其它构建块，和/或包含另一种部分、结合结构域、结合单元或肽用于提供增加的半衰期。

[0422] 另一方面，本发明涉及编码本发明的氨基酸序列(或ISV)或本发明的多肽(或其合适的片段)的核酸。此类核酸在本文中也将被称为“本发明的核酸”并且可例如是以遗传构建体的形式，如本文中进一步描述的。在其它优选的方面，本发明的氨基酸(或ISV)被认为是构建块。

[0423] 另一方面，本发明涉及宿主或宿主细胞，其表达(或在合适的情形下能够表达)本发明的氨基酸序列和/或本发明的多肽；和/或含有本发明的核酸。此类宿主或宿主细胞的某些优选的但非限制性的实例将由本文中的进一步描述而变得清楚。

[0424] 本发明还涉及产品或组合物，其含有或包含至少一个本发明的氨基酸序列(或

ISV)，至少一个本发明的多肽(或其合适的片段)和/或至少一个本发明的核酸，以及任选地一个或多个此类组合物的本身已知的其它组分，即取决于所述组合物的所欲用途。此类产品或组合物可以例如为药物组合物(如本文中所定义的)，兽医组合物或用于诊断用途的产品或组合物(也如本文中所描述的)。此类产品或组合物的某些优选的但非限制性的实例将由本文中的进一步描述变得清楚。

[0425] 本发明还涉及本发明的氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽，或者包含其的组合物在调节IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(的方法或组合物)中的用途，其为体外(例如在体外测定或细胞测定中)或体内的(例如在单细胞或多细胞生物体中，特别是在哺乳动物中，更特别是在人类中，例如处于患有本发明的免疫相关疾病和病症的风险中的人类中)。

[0426] 本发明还涉及用于调节IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)的方法，其为体外(例如在体外或细胞测定中)或体内(例如在单细胞或多细胞生物体中，特别是在哺乳动物中，更特别是在人类中，例如处于患有本发明的免疫相关疾病和病症的风险中的人类中)，所述方法包括至少下述步骤：使IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)与至少一种本发明的氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽或者包含其的组合物接触，其方式和量适于以至少一种本发明的氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽调节IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)。

[0427] 本发明还涉及本发明的一种氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽在制备组合物(例如而不限于，药物组合物或如本文中进一步描述的制备物)中的用途，所述制备物用于调节IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)，所述用途为体外的(例如在体外或细胞测定中)或体内的(例如在单细胞或多细胞生物体中，特别是在哺乳动物中，更特别是在人类中，例如处于患有本发明的免疫相关疾病和病症的风险中的人类中)。

[0428] 在本发明的情境中，“调节”或“以调节”一般性地指减少或抑制、或者备选地增加IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)的活性，如使用合适的体外、细胞或体内测定(例如本文中提及的那些)所测量的。特别地，“调节”或“以调节”可以指与在相同条件下但不存在本发明的氨基酸序列、纳米抗体或多肽的相同测定中IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)的活性相比，减少或抑制、或备选地增加IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)的活性至少1％，优选至少5％，例如至少10％或至少25％，例如至少50％，至少60％，至少70％，至少80％，或90％或更多，如使用合适的体外，细胞或体内测定(例如本文中提及的那些)所测量的。

[0429] 如对于本领域技术人员将是清楚的，“调节”也可涉及与相同条件下但不存在本发明的氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽时相比，使IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项对于一个或多个其靶标、配体、或底物的亲和性、亲合力、特异性和/或选择性产生变化(其可以是增加或减少)；和/或使IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)对于它们存在于其中的介质或周遭中的一个或多个条件(例如pH，离子强度，辅因子的存在等)的敏感性产生改变(其可以是增加或减少)。如对于本领域技术人员将是清楚的，这同样可以以任何合适的方式和/或使用任何本身已知的合适的测定(例如本文中或本文所引述的现有技术中所描述的测定)来确定。

[0430] “调节”还可以指关于IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)(或所涉及的其

底物、配体或路径，例如其信号传导路径或者代谢路径以及它们的相关生物学或生理学作用)所参与的一个或多个生物学或生理学机制、效果、应答、功能、路径或活性所产生的变化(即分别作为激动剂或作为拮抗剂的活性)。同样地，如对于本领域技术人员将是清楚的，这种作为激动剂或拮抗剂的作用可以任何合适的方式和/或使用任何本身已知的合适的(体外的，通常为细胞学测定)测定(例如本文或本文中引用的现有技术中所描述的测定)来确定。特别的，这种作为激动剂或拮抗剂的作用可以使得与相同测定中在相同条件下但不存在本发明的氨基酸序列(或ISV)，纳米抗体或多肽时的生物学或生理学活性相比，所欲的生物学或生理学活性分别增加或减少至少1％，优选地至少5％，例如至少10％或至少25％，例如至少50％，至少60％，至少70％，至少80％或者90％或更多。

[0431] 调节可以例如涉及减少或抑制IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项与其底物或配体之一的结合和/或与天然配体、底物竞争与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合。调节还可涉及活化IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或其所参与的机制或路径。调节可以是可逆的或不可逆的，但是对于药学和药理学目的将通常是以可逆的方式。

[0432] 本发明还涉及用于制备或产生本文中所描述的氨基酸序列(或ISV)，多肽，核酸，宿主细胞，产品和组合物的方法。此类方法的某些优选但非限制性的实例由本文中的进一步描述将变得清楚。

[0433] 通常，这些方法可包括下列步骤:

[0434] a)提供氨基酸序列的组、集合或文库;和

[0435] b)针对能够结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其具有亲和力的氨基酸序列来筛选所述氨基酸序列的组、集合或文库;

[0436] 和

[0437] c)分离所述能够结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其具有亲和力的氨基酸序列。

[0438] 在此类方法中，所述氨基酸序列的组、集合或文库可以是任何合适的氨基酸序列的组、集合或文库。例如，所述氨基酸序列的组、集合或文库可以是免疫球蛋白序列(如本文中所定义的)的组、集合或文库，例如免疫球蛋白序列的天然(naïve)组、集合或文库;免疫球蛋白序列的合成或半合成的组、集合或文库;和/或经受过亲和力成熟的免疫球蛋白序列的组、集合或文库。

[0439] 此外，在此类方法中，所述氨基酸序列的组、集合或文库可以是重链可变结构域(例如V_H结构域或V_{HH}结构域)或者轻链可变结构域的组、集合或文库。例如所述氨基酸序列的组、集合或文库可以是结构域抗体或单结构域抗体或ISV的组、集合或文库，或者可以是能够作为结构域抗体或单结构域抗体或ISV起作用的氨基酸序列的组、集合或文库。

[0440] 在此方法的优选方面，所述氨基酸序列的组、集合或文库可以是免疫球蛋白序列的免疫组、集合或文库，例如源自用IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或用基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当免疫接种的哺乳动物。在一个具体的方面，所述抗原决定簇可以是细胞外部分，区域，结构域，环或其它细胞外表位。

[0441] 在上述方法中，所述氨基酸序列的组、集合或文库可被展示在噬菌体，噬菌粒，核

糖体或合适的微生物(例如酵母)上,例如以促进筛选。用于展示和筛选氨基酸序列(的组、集合或文库)的合适的方法、技术和宿主生物体对于本领域技术人员将是清楚的,例如基于本文中的进一步公开。还参考Hoogenboom在Nature Biotechnology,23,9,1105-1116(2005)中的综述。

[0442] 另一方面,用于产生氨基酸序列的方法至少包括下列步骤:

[0443] a)提供表达氨基酸序列的细胞集合或样品;

[0444] b)针对表达能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力的氨基酸序列的细胞筛选所述细胞集合或样品;

[0445] 和

[0446] c)(i)分离所述氨基酸序列;或(ii)从所述细胞分离编码所述氨基酸序列的核酸序列,随后表达所述氨基酸序列。

[0447] 例如,当所需的氨基酸序列为免疫球蛋白序列时,所述细胞集合或样品可例如是B细胞的集合或样品。另外,在这种方法中,所述细胞样品可源自用IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或用基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当免疫接种的哺乳动物。在一个具体的方面,所述抗原决定簇可以是细胞外部分,区域,结构域,环或其它细胞外表位。

[0448] 上述方法可以任何合适的方式进行,如对于本领域技术人员将是清楚的。参考例如EP 0 542 810,WO 05/19824,WO 04/051268和WO 04/106377。优选使用流式细胞术技术(例如FACS)来进行步骤b)的筛选。对此,参考Lieby等人,Blood,Vol.97,No.12,3820(2001)。

[0449] 另一方面,用于产生针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列的方法可包括至少下列步骤:

[0450] a)提供编码氨基酸序列的核酸序列的组、集合或文库;

[0451] b)针对编码能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力的氨基酸序列的核酸序列筛选所述核酸序列的组、集合或文库;

[0452] 和

[0453] c)分离所述核酸序列,继而表达所述氨基酸序列。

[0454] 在此类方法中,编码氨基酸序列的核酸序列的组、集合或文库可以例如为编码免疫球蛋白序列的天然组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库;编码免疫球蛋白序列的合成或半合成的组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库;和/或编码经受了亲和力成熟的免疫球蛋白序列的组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库。

[0455] 此外,在此类方法中,核酸序列的组、集合或文库可编码重链可变结构域(例如V_H结构域或V_{HH}结构域)或者轻链可变结构域的组、集合或文库。例如,核酸序列的组、集合或文库可编码结构域抗体或单结构域抗体的组、集合或文库,或者能够作为结构域抗体或单结构域抗体起作用的氨基酸序列的组、集合或文库。

[0456] 在此方法的优选的方面,所述核酸序列的组、集合或文库可以是核酸序列的免疫组、集合或文库,例如源自用IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或用基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当免疫接种的哺乳动物。在一个具体的方面,所述抗原决定簇可以是细胞外部分,区

域，结构域，环或其它细胞外表位。

[0457] 所述核酸序列的组、集合或文库可例如编码重链可变结构域或轻链可变结构域的免疫组、集合或文库。在一个具体的方面，核苷酸序列的组、集合或文库可编码V_{HH}序列的组、集合或文库。

[0458] 在上述方法中，所述核苷酸序列的组、集合或文库可被展示在噬菌体，噬菌粒，核糖体或合适的微生物(例如酵母)上，例如以促进筛选。s用于展示和筛选编码氨基酸序列的核苷酸序列(的组、集合或文库)的合适的方法、技术和宿主生物体对于本领域技术人员将是清楚的，例如基于本文中的进一步公开。参考Hoogenboom在Nature Biotechnology，23，9，1105-1116(2005)中的综述。

[0459] 另一方面，用于产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列的方法可包括至少下列步骤：

[0460] a)提供编码氨基酸序列的核酸序列的组、集合或文库；

[0461] b)针对编码下述氨基酸序列的核酸序列筛选所述核酸序列的组、集合或文库：其能够结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力，以及其交叉阻断本发明的纳米抗体，例如SEQ ID NO:623至693(表A-1)，或本发明的人源化纳米抗体，或本发明的多肽或构建体；和

[0462] c)分离所述核酸序列，继而表达所述氨基酸序列。

[0463] 本发明还涉及通过上述方法获得的、或者备选地通过包括上述方法之一以及另外的至少下述步骤的方法获得的氨基酸序列：确定所述免疫球蛋白序列的核苷酸序列或氨基酸序列；和以本身已知的方式表达或合成所述氨基酸序列，例如通过在合适的宿主细胞或宿主生物体中表达或通过化学合成。

[0464] 此外，按照上述步骤，本发明的一个或多个氨基酸序列可被适当地人源化(或备选地被骆驼源化)；和/或如此获得的氨基酸序列可被彼此连接或者与一个或多个其它合适的氨基酸序列连接(任选地通过一个或多个合适的连接子)从而提供本发明的多肽。此外，编码本发明的氨基酸序列的核酸序列可被适当地人源化(或备选地骆驼源化)并适当地表达；和/或编码本发明的氨基酸序列的一个或多个核酸序列可彼此连接或与编码其它合适的氨基酸序列的一个或多个核酸序列连接(任选地通过编码一个或多个合适的连接子的核苷酸序列)，之后如此获得的核苷酸序列可被适当地表达从而获得本发明的多肽。

[0465] 本发明还涉及本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞、产品和组合物的应用及用途，以及用于防止和/或治疗与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项相关的疾病和病症的方法。从本文中的进一步描述中，某些优选但非限制性的应用和用途将变得清楚。

[0466] 本发明还涉及本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞、产品和组合物在疗法中的用途。

[0467] 具体地，本发明还涉及本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞、产品和组合物在下述疾病或病症的疗法中的用途：所述疾病或病症可通过向有需要的受试者施用(药学有效量的)如本文中所定义的氨基酸序列、化合物、构建体或多肽而被预防或治疗。

[0468] 更具体地，本发明涉及本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、

宿主细胞、产品和组合物在本发明的免疫相关疾病和病症的疗法中的用途。

[0469] 本发明的其它方面、实施方案、优势和应用也将由本文中的进一步描述变得清楚，其中将关于本发明的纳米抗体和包含其的本发明的多肽(其形成本发明的某些优选的方面)更详细地描述和讨论本发明。

[0470] 如由本文中的进一步描述将变得清楚的，与“dAb”或相似的(单)结构域抗体或免疫球蛋白序列相比，纳米抗体通常提供某些优势(本文中列出的)，所述优势也由本发明的纳米抗体提供。然而，对本领域技术人员将是清楚的是下文教导的更一般性的方面也可应用于(直接或类似地)本发明的其它氨基酸序列。

[0471] 发明详述

[0472] 在本说明书、实施例和权利要求中：

[0473] a)除非另外指出或定义，所使用的所有术语都具有其在本领域中的通常含义，这对于本领域技术人员将是清楚的。参考例如WO08/020079第46页的段落a)中提及的标准手册。

[0474] b)除非另外指出，术语“免疫球蛋白序列”，“序列”，“核苷酸序列”和“核酸”被描述于WO 08/020079第46页的段落b)中。

[0475] c)除非另外指出，所有未经详细具体描述的方法、步骤、技术和操控都能够或已经以其本身已知的方式进行，如对于本领域技术人员将是清楚的。再次参考例如本文中所提及的标准手册和一般性的背景技术、以及其中所引述的其它文献；和例如下列综述Presta，Adv.Drug Deliv.Rev.2006,58(5-6):640-56;Levin and Weiss,Mol.Biosyst.2006,2(1):49-57;Irving等人,J.Immunol.Methods,2001,248(1-2),31-45;Schmitz等人,Placenta,2000,21Suppl.A,S106-12,Gonzales等人,Tumour Biol.,2005,26(1),31-43,其描述了用于蛋白质工程化的技术(例如亲和力成熟)和用于改进蛋白(例如免疫球蛋白)的特异性和其它所需特性的技术。

[0476] d)将根据标准三字母或单字母氨基酸编码显示氨基酸残基。参考Ablynx N.V.的国际申请WO 08/020079(标题为“Amino acid sequences directed against IL-6R and polypeptides comprising the same for tbe treatment of diseases and disorders associated with Il-6mediated signalling”)第48页的表A-2。

[0477] e)为了比较两个或更多个核苷酸序列的目的，第一核苷酸序列与第二核苷酸序列之间的“序列同一性”的百分比可如WO 08/020079第49页段落e)中所描述的(在本文中通过引用而并入)来计算或确定，例如通过用[第一核苷酸序列中与第二核苷酸序列中相应位置的核苷酸相同的核苷酸数目]除以[第一核苷酸序列中核苷酸的总数]并乘以[100％]，其中所述第二核苷酸序列中核苷酸的每个缺失、插入、取代或添加(与第一核苷酸序列相比)被认为是单核苷酸(位置)的差异；或使用合适的计算机算法或技术，同样如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)第49页段落e)中所描述的。

[0478] f)为了比较两个或更多个氨基酸序列的目的，第一氨基酸序列与第二氨基酸序列之间的“序列同一性”百分比(在本文中也称作“氨基酸同一性”)可如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)第49和50页的段落f)中所描述的而被计算或确定，例如通过用[第一氨基酸序列中与第二氨基酸序列中相应位置的氨基酸残基相同的氨基酸残基数目]除以[第一氨基酸序列中氨基酸残基的总数]并乘以[100％]，其中第二氨基酸序列中氨基酸残基的

每个缺失、插入、取代或添加(与第一氨基酸序列相比)被认为是单氨基酸残基(位置)的差异,即为如本文中所定义的“氨基酸差异”;或使用合适的计算机算法或技术,同样如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)第49和50页的段落f)中所描述的。

[0479] 此外,在确定两个氨基酸序列之间的序列同一性程度时,本领域技术人员可考虑所谓的“保守性”氨基酸取代,如WO 08/020079的第50页上所描述的。

[0480] 应用于本文中所描述的多肽的任何氨基酸取代也可基于对同源蛋白或不同物种之间氨基酸变异的频率的分析(由Schulz等人,Principles of Protein Structure,Springer-Verlag,1978开发的),基于对结构形成潜力的分析(由Chou和Fasman,Biochemistry 13:211,1974and Adv.Enzymol.,47:45-149,1978开发的),以及基于对蛋白中疏水性模式的分析(由Eisenberg等人,Proc.Nad.Acad Sci.USA 81:140-144,1984;Kyte&Doolittle;J Molec.Biol.157:105-132,1981,和Goldman等人,Ann.Rev.Biophys.Chem.15:321-353,1986开发),这些文献均在此以其全部通过引用而并入。关于纳米抗体的一级、二级和三级结构的信息在本文的描述以及上文引用的一般背景技术中给出。此外,为此目的,美洲驼的V_{HH}结构域的晶体结构为例如Desmyter等人,Nature Structural Biology,Vol.3,9,803(1996);Spinelli等人,Natural Structural Biology(1996);3,752-757;和Decanniere等人,Structure,Vol.7,4,361(1999)给出的。关于常规V_H结构域中形成V_H/V_L界面的某些氨基酸残基以及这些位置上潜在的骆驼源化取代的进一步信息可在上文引用的现有技术中找到。

[0481] g)氨基酸序列和核酸序列被称作是“完全相同的”,如果它们在其全长中具有100%序列同一性(如本文中所定义的)。

[0482] h)当比较两个氨基酸序列时,术语“氨基酸差异”是指与第二序列相比,在第一序列的位置上单氨基酸残基的插入、缺失或取代;所理解的是两个氨基酸序列能够含有一个、两个或更多个此类氨基酸差异。

[0483] i)当核苷酸序列或氨基酸序列被分别称作“包含”另一个核苷酸序列或氨基酸序列,或者“基本上由另一个核苷酸序列或氨基酸序列组成时”,这具有WO 08/020079第51-52页段落i)中给出的含义。

[0484] j)术语“为基本上分离的形式”具有WO 08/020079第52和53页段落i)中给出的含义。

[0485] k)术语“结构域”和“结合结构域”具有WO 08/020079第53页段落k)中给出的含义。

[0486] l)术语“抗原决定簇”和“表位”(其在本文中也可互换地使用)具有WO 08/020079第53页段落l)中给出的含义。在本发明的情境中,表位包括能够特异性结合本发明的氨基酸序列的任何肽或肽衍生的决定簇。表位可包括任何合适数目的氨基酸,在任何合适的位置(关于IL17A和/或IL17F和/或IL17A/F的线性序列),取向(关于折叠的IL17A和/或IL17F和/或IL17A/F),或其片段,氨基酸组成(因此,至少部分的电荷)。因此,例如,表位可由约3-10个氨基酸(通常3-8个氨基酸)构成,在关于IL17A和/或IL17F和/或IL17A/F的一级序列的一个或多个邻接或非邻接的位置中(例如,表位可基本上由分布在CD38中1,2,3,4或5个非邻接位置中的2,3,4,5,6,7或8个氨基酸残基组成)。备选地,例如,表位可被认为是由IL17A和/或IL17F和/或IL17A/F(单独地或与邻近的CD38结构域的一部分相组合)中约5-40个邻接氨基酸残基(例如,约7-30个氨基酸残基,约5-20个氨基酸残基,或约3-15个氨基酸残基)

的区域定义的。在某些表位中，情形可以是仅有一个氨基酸残基或仅有几个氨基酸残基对于CDR的识别是关键的(从而对于结合IL17A和/或IL17F和/或IL17A/F，对于抗原亲和性及亲合力是最重要的)。如此，可基于一个或多个此类关键残基来表征表位，认识到其它残基也可对表位作出一些较少的贡献。在通过氨基酸区域定义表位的情形中，可能的是所述区域中的一个或多个氨基酸对于抗体结合仅作出较少的贡献或甚至可忽略的贡献，从而所述残基可经受用适当的不同残基的置换而不引起针对其所特异于的至少某些本发明的氨基酸序列的表位的“丧失”。

[0487] m)如WO 08/020079第53页段落m)中所进一步描述的，能够(特异性)结合特定抗原决定簇，表位，抗原或蛋白(或其至少一部分、其片段或表位)、对其有亲和力和/或特异性的氨基酸序列(例如纳米抗体，抗体，本发明的多肽，或一般性地抗原结合蛋白或其多肽或片段)被称作“抗”或“针对”所述抗原决定簇，表位，抗原或蛋白。

[0488] n)术语“特异性”具有WO 08/020079第53-56页段落n)中给予其的含义；并且如本文中所提及的是指特定抗原结合分子或抗原结合蛋白(例如纳米抗体或本发明的多肽)分子能够与其结合的不同类型的抗原或抗原决定簇的数目。在本发明的氨基酸序列的情境中，所述结合特性贯穿本文件有时候被称作“特异性结合”。无论术语“特异性结合”出现在本文件中的何处，其是指结合靶标的本发明的氨基酸序列的结合性质显示出如本段中所解释的此种特异性。抗原结合蛋白的特异性可基于亲和性和/或亲合力来确定，如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)的第53-56页上所描述的，其还描述了用于测量抗原结合分子(例如纳米抗体或本发明的多肽)与相关抗原之间的结合的一些优选的技术。通常，抗原结合蛋白(例如本发明的氨基酸序列，纳米抗体和/或多肽)将以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少，优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少、更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升(即10^{5}至10^{12}升/摩尔或更多，优选10^{7}至10^{12}升/摩尔或更多、更优选10^{8}至10^{12}升/摩尔的结合常数(K_A))的解离常数K_D结合其抗原。任何超过10^{4}摩尔/升的K_D值(或任何低于$10^{4}M^{-1}$升/摩尔的K_A值)通常被认为表示非特异性结合。优选地，本发明的单价免疫球蛋白序列将以少于500nM，优选少于200nM，更优选少于10nM，例如少于500pM的亲和性结合所需的抗原。可以任何本身已知的合适的方式确定抗原结合蛋白与抗原或抗原决定簇的特异性结合，这包括例如，斯卡查德分析和/或竞争结合测定，例如放射免疫测定(RIA)，酶免疫测定(EIA)和夹心竞争测定，以及本领域中的本身已知的其不同变体；以及本文中提及的其它技术。如对于本领域技术人员将是清楚的，并且如WO 08/020079的第53-56页中所描述的，解离常数可以是实际或表观解离常数。用于确定解离常数的方法对于本领域技术人员将是清楚的，并且例如包括WO 08/020079的第53-56页中提及的技术。

[0489] o)本发明的氨基酸序列、化合物或多肽的半衰期可一般性地如WO 08/020079的第57页段落o)中所描述的定义，并且如其中所提及的是指氨基酸序列、化合物或多肽的血清浓度在体内下降50％所用的时间，例如由于所述序列或化合物的降解和/或所述序列或化合物被天然机制清除或隔离。本发明的氨基酸序列，化合物或多肽的体内半衰期可以任何本身已知的方式确定，例如通过药物动力学分析。合适的技术对于本领域技术人员将是清楚的，并且可例如一般性地如WO 08/020079的第57页段落o)中所描述的。也如WO 08/020079的第57页段落o)中所提及的，可使用参数例如t1/2-alpha，t1/2-beta和曲线下面积(AUC)来表示所述半衰期。参考例如下文的实验部分，以及标准手册，例如Kenneth，A等人：

Chemical Stability of Pharmaceuticals:A Handbook for Pharmacists以及Peters等人,Pharmacokinete analysis:A Practical Approach(1996)。还参考"Pharmacokinetics",M Gibaldi&D Perron,published by Marcel Dekker,2nd Rev.edition(1982)。术语"半衰期增加"或"增加的半衰期"也如WO 08/020079的第57页段落o)中所定义的并且特别是指t1/2-beta的增加,伴有或没有t1/2-alpha和/或AUC或二者的增加。

[0490] p)在本发明的情境中,"调节"或"用于调节"一般是指减少或抑制、或备选地增加靶标或抗原的活性,如使用合适的体外,细胞或体内测定所测量的。特别地,"调节"或"用于调节"可指与相同测定中在相同条件下但不存在本发明的构建体时靶标或抗原的活性相比,减少或抑制、或者备选地增加靶标或抗原的(相关或所欲的)生物学活性至少1%,优选地至少5%,例如至少10%或至少25%,例如至少50%,至少60%,至少70%,至少80%,或90%或更多,如使用合适的体外、细胞或体内测定所确定的(这将通常取决于所涉及的靶标或抗原)。

[0491] 如对于本领域技术人员将是清楚的,"调节"还可涉及使靶标或抗原对于一个或多个其配体、结合伴侣、用于缔合成为同源多聚体或异源多聚体形式的伴侣、或者底物的亲和性,亲合力,特异性和/或选择性产生改变(其可以是增加或减少);和/或与相同条件下但不存在本发明的构建体时相比,使靶标或抗原对于所述靶标或抗原存在于其中的介质或周遭中的一个或多个条件(例如pH,离子强度,辅因子的存在等)的敏感性产生改变(其可以是增加或减少)。如对于本领域技术人员将是清楚的,这同样可以以任何合适的方式和/或使用任何本身已知的合适的测定来确定,取决于所涉及的靶标或抗原。

[0492] "调节"还可以指关于所述靶标或抗原(或所涉及的其底物、配体或路径,例如其信号传导路径或者代谢路径以及它们的相关生物学或生理学作用)所参与的一个或多个生物学或生理学机制、效果、应答、功能、路径或活性所产生的变化(即分别作为激动剂、作为拮抗剂或作为反向激动剂(reverse agonist)的活性,这取决于靶标或抗原以及所需的生物学或生理学效果)。同样地,如对于本领域技术人员将是清楚的,这种作为激动剂或拮抗剂的作用可以任何合适的方式和/或使用任何本身已知的合适的(体外的,通常为细胞学测定)测定来确定,这取决于所涉及的靶标或抗原。特别的,这种作为激动剂或拮抗剂的作用可以使得与相同测定中在相同条件下但不存在本发明的构建体时的生物学或生理学活性相比,所欲的生物学或生理学活性分别增加或减少至少1%,优选地至少5%,例如至少10%或至少25%,例如至少50%,至少60%,至少70%,至少80%或者90%或更多。

[0493] 调节可例如还涉及靶标或抗原的变构调节;和/或减少或抑制所述靶标或抗原对于其底物或配体的结合和/或与天然配体、底物竞争与靶标或抗原的结合。调节还可涉及活化所述靶标或抗原或者其所参与的机制或路径。调节可例如还涉及关于靶标或抗原的折叠或构象、或者关于靶标或抗原折叠、改变其构象(例如,在配体结合后),与其它(亚)基的缔合,或者解离的能力产生改变。调节可例如还包括使靶标或抗原转运其它化合物或者作为其它化合物(例如离子)的通道的能力产生改变。

[0494] 调节可以是可逆的或不可逆的,但是对于药学和药理学目的将通常是以可逆的方式。

[0495] q)关于靶标或抗原,术语靶标或抗原上的"相互作用位点"是指所述靶标或抗原上

的位点，表位，抗原决定簇，部分，结构域或氨基酸残基段，其为用于结合配体、受体或其它结合伴侣的位点，催化位点，切割位点，变构相互作用位点，参与靶标或抗原多聚化(例同源二聚化或异源二聚化)的位点；或者所述靶标或抗原上的任何其它位点，表位，抗原决定簇，部分，结构域或氨基酸残基段，其参与所述靶标或抗原的生物学作用或机制。更一般性地，“相互作用位点”可以是所述靶标或抗原上的任何位点，表位，抗原决定簇，部分，结构域或氨基酸残基段，本发明的氨基酸序列或多肽能够与其结合从而调节(如本文中所定义的)所述靶标或抗原(和/或所述靶标或抗原所涉及的任何路径，相互作用，信号传导，生物学机制或生物学作用)。

[0496] r)与氨基酸序列或多肽结合第二靶标或多肽的亲和性相比，当所述氨基酸序列或多肽以至少10倍，例如至少100倍，优选至少1000倍，及直至10000倍或更高的更好的亲和性(如上文所述，被适当地表达为K_D值，K_A值，K_{off}速率和/或K_{on}速率)结合第一抗原时，称所述氨基酸序列或多肽相比于第二靶标或抗原而“特异于”第一靶标或抗原。例如，与所述氨基酸序列或多肽结合第二靶标或多肽的K_D相比，第一抗原可以至少10倍更少，例如至少100倍更少，优选至少1000倍更少，例如10000倍更少或甚至少于此的K_D值结合靶标或抗原。优选地，当氨基酸序列或多肽相比于第二靶标或抗原而“特异于”第一靶标或抗原时，其针对(如本文中所定义的)所述第一靶标或抗原，而非针对所述第二靶标或抗原。

[0497] s)术语“交叉阻断”，“交叉阻断的”和“交叉阻断性”在本文中可互换地使用，以指氨基酸序列或其它结合试剂(例如本发明的纳米抗体，多肽或化合物或构建体)干扰本发明的其它氨基酸序列或结合试剂与给定靶标的结合的能力。本发明的氨基酸序列或其它结合试剂能够干预另一种本发明的氨基酸序列或其它结合试剂与靶标结合的程度(因此根据本发明其是否能被称作交叉阻断)可通过使用竞争结合测定来确定。一种特别合适的定量交叉阻断测定使用Biacore机器，其使用表面等离子体共振可测量相互作用的程度。另一种合适的定量交叉阻断测定使用基于ELISA的方式来测量氨基酸序列之间或氨基酸序列与其它结合试剂之间(关于它们与靶标的结合)的竞争。

[0498] 下面一般性地描述用于确定氨基酸序列或其它结合试剂根据本发明是否交叉阻断或能够交叉阻断的合适的Biacore测定。将理解的是，所述测定可与本文中所描述的任何氨基酸序列或其它结合试剂一起使用。符合生产商的建议来操作Biacore仪器(例如Biacore 3000)。因此，在一个交叉阻断测定中，使用标准的胺偶联化学反应将靶标蛋白与CM5Biacore芯片偶联以产生经所述靶标涂覆的表面。通常，将200-800个靶标共振单元与芯片偶联(其量使得给出可容易测量的结合水平但是可容易地被所使用的测试试剂的浓度饱和)。将就其彼此交叉阻断的能力而言待评估的两种测试氨基酸序列(称为A*和B*)在合适的缓冲剂中以1比1的结合位点摩尔比相混合以产生测试混合物。当基于结合位点来计算浓度时，认为氨基酸序列的分子量为所述氨基酸序列的总分子量除以所述氨基酸序列上的靶结合位点数目。所述测试混合物中每种氨基酸序列的浓度都应足够高以容易地饱和Biacore芯片上被捕获的靶分子上的、用于所述氨基酸序列的结合位点。混合物中的氨基酸序列为相同的摩尔浓度(基于结合)并且此浓度将通常为1.00至1.5微摩尔(基于结合位点)。也制备了含有单独的A*和单独的B*的分别的溶液。与测试混合物相比，这些溶液中的A*和B*应在相同的缓冲剂中并且为相同的浓度。使测试混合物通过经靶标涂覆的Biacore芯片，并记录结合的总量。然后处理芯片而使得去除所结合的氨基酸序列而不损坏芯片所

结合的靶标。通常，这是通过用30mM HCl处理所述芯片60秒而进行的。然后使单独A*的溶液通过经靶标涂覆的表面并记录结合的量。再次处理芯片以去除所有所结合的氨基酸序列而不损坏芯片所结合的靶标。然后使单独B*的溶液通过经靶标涂覆的表面并记录结合的量。然后计算A*和B*的混合物的最大理论结合，其为单独经过靶标表面时每种氨基酸序列的结合的总和。如果实际记录的混合物的结合少于这一理论最大值，则所述两种氨基酸序列彼此交叉阻断。因此，一般而言，根据本发明的交叉阻断性氨基酸序列或其它结合试剂是这样的：其在上述Biacore交叉阻断测定中与靶标结合，从而在所述测定的过程中并且在本发明的第二氨基酸序列或其它结合试剂的存在下，所记录的结合为最大理论结合的80％至0.1％(例如80％至4％)，特别是最大理论结合的75％至0.1％(例如75％至4％)，更特别地是所述两种氨基酸序列或结合试剂相组合的最大理论结合(如上文中所定义的)的70％至0.1％(例如70％至4％)。上文描述的Biacore测定是用于确定氨基酸序列或其它结合试剂是否根据本发明彼此交叉阻断的主要测定。在少有的情形中，特定的氨基酸序列或其它结合试剂可以不结合至通过胺化学作用偶联至CM5Biacore芯片的靶标(这通常在靶标上的相关结合位点被偶联至芯片掩蔽或破坏时发生)。在此种情形中，可使用所述靶标的带标签的版本来确定交叉阻断，例如N末端带His标签的版本。在此特定的格式中，抗-His氨基酸序列将与Biacore芯片偶联，然后所述带His标签的靶标将经过芯片的表面并被抗-His氨基酸序列捕获。将基本上如上文所述进行交叉阻断分析，除了在每个芯片再生循环之后，新的带His标签的靶标将被加载回用抗-His氨基酸序列涂覆的表面上之外。除了使用N末端带His标签的靶标给出的实例外，可备选地使用C末端带His标签的靶标。此外，本领域中已知的各种其它标签和标签结合蛋白组合可被用于此类交叉阻断分析(例如HA标签与抗-HA抗体；FLAG标签与抗-FLAG抗体；生物素标签与链霉抗生物素蛋白)。

[0499] 下面一般性地描述了用于确定针对靶标的氨基酸序列或其它结合试剂是否如本文中所定义的交叉阻断或能够交叉阻断的ELISA测定。将理解，所述测定可用任何本文中所描述的氨基酸序列(或其它结合试剂，例如本发明的多肽)来进行。所述测定的一般性原理是使针对靶标的氨基酸序列或结合试剂涂覆在ELISA板的孔上。过量的第二、潜在交叉阻断性、抗靶标氨基酸序列被加入溶液中(即不结合至ELISA板)。然后将有限量的靶标加入所述孔。经涂覆的氨基酸序列和溶液中氨基酸序列竞争结合有限数目的靶标分子。清洗所述板以去除未结合被涂覆的氨基酸序列的过量靶标以及去除第二、溶液相氨基酸序列以及在第二、溶液相氨基酸序列和靶标形成的任何复合物。然后，使用适于检测靶标的试剂来测量经结合的靶标的量。相对于所涂覆的氨基酸序列在没有第二溶液相氨基酸序列时能够结合的靶分子数目，能够交叉阻断所涂覆的氨基酸序列的溶液中的氨基酸序列将能够引起所述所涂覆的氨基酸序列能够结合的靶分子数目的减少。当第一氨基酸序列(例如Ab-X)被选择为固定的氨基酸序列时，其被涂覆在ELISA板的孔上，之后用合适的封闭溶液封闭所述板以使随后添加的试剂的非特异性结合最小化。然后将过量的第二氨基酸序列(即Ab-Y)加入所述ELISA板从而使得在ELISA板的涂覆过程中Ab-Y靶标结合位点/孔的摩尔数为至少10倍更高于所使用的Ab-X靶标结合位点/孔的摩尔数。然后加入靶标使得所加入的靶标/孔的摩尔数为至少25倍更低于用于涂覆每个孔的Ab-X靶标结合位点的摩尔数。在合适的孵育时间段后，清洗所述ELISA板并加入用于检测靶标的试剂以测量所涂覆的抗靶标氨基酸序列(在此情形中是Ab-X)所特异性结合的靶标的量。测定的背景信号被定义为在含有所涂覆的氨基

酸序列(在此情形中是Ab-X),第二溶液相氨基酸序列(在此情形中是Ab-Y),仅靶标缓冲液(即没有靶标)和靶标检测试剂的孔中获得的信号。测定的阳性对照信号被定义为在含有所涂覆的氨基酸序列(在此情形中是Ab-X),仅第二溶液相氨基酸序列缓冲液(即没有第二溶液相氨基酸序列),靶标和靶标检测试剂的孔中所获得的的信号。可以这样的方式进行ELISA测定,从而使得阳性对照信号为背景信号的至少6倍。为了避免由选择使用何种氨基酸序列作为涂覆的氨基酸序列以及选择使用什么作为第二(竞争者)氨基酸序列所引起的任何假象(例如Ab-X和Ab-Y对与靶标显著不同的亲和力),可以两种形式进行交叉阻断测定:1)形式1是Ab-X为被涂覆在ELISA板上的氨基酸序列而Ab-Y是溶液中的竞争者氨基酸序列,和2)形式2是Ab-Y为被涂覆在ELISA板上的氨基酸序列而Ab-X为溶液中的竞争者氨基酸序列。如果在形式1或形式2中,溶液相抗靶标氨基酸序列能够引起与在没有溶液相抗靶标氨基酸序列(即阳性对照孔)时获得的靶标检测信号相比,靶标检测信号(即所涂覆的氨基酸序列结合的靶标量)减少60%至100%,特别是70%至100%,更特别是80%至100%,则Ab-X和Ab-Y被定义为交叉阻断性的。

[0500] t)氨基酸序列被称作对于两种不同的抗原或抗原决定簇(例如来自两种不同哺乳动物物种的血清白蛋白,例如人血清白蛋白和食蟹猕猴血清白蛋白)“交叉反应”,如果其对于这两种不同的抗原或抗原决定簇均是特异性的(如本文中所定义的)。

[0501] u)“基本上独立于pH”的结合在本文中通常是指在动物或人体细胞中存在的pH值(如本文中进一步描述的)处氨基酸序列相关于血清蛋白(例如血清白蛋白)的结合常数(K_A)为在所述细胞外存在的pH值处氨基酸序列相关于相同的血清蛋白的结合常数(K_A)的至少5%,例如至少10%,优选地至少25%,更优选地至少50%,甚至更优选地至少60%,例如甚至更优选地至少70%,例如至少80%或90%或更多(或甚至超过100%,例如超过110%,超过120%或甚至130%或更多,或甚至超过150%,或甚至超过200%)。备选地,“基本上独立于pH”的结合在本文中一般是指在动物或人体细胞中存在的pH值(如例如本文中进一步描述的,例如5.5左右的pH,例如5.3至5.7)处氨基酸序列相关于血清蛋白(例如血清白蛋白)的k_{off}速率(通过Biacore测量的)为在所述细胞外存在的pH值(例如pH 7.2至7.4)处氨基酸序列相关于相同的血清蛋白的k_{off}速率的至少5%,例如至少10%,优选地至少25%,更优选地至少50%,甚至更优选地至少60%,例如甚至更优选地至少70%,例如至少80%或90%或更多(或甚至超过100%,例如超过110%,超过120%或甚至130%或更多,或甚至超过150%,或甚至超过200%)。“动物或人体细胞中存在的pH值”是指细胞中可存在的pH值,特别是在参与血清蛋白再循环的细胞内。特别地,“动物或人体细胞中存在的pH值”是指可在参与血清蛋白再循环(例如作为胞饮作用,内吞作用,胞转作用,胞吐作用和吞噬作用或者摄入或内吞到所述细胞中的类似机制的结果)的(亚)细胞隔室或囊泡(例如内涵体,溶酶体或胞饮体)中存在的pH值。

[0502] v)如本文中进一步描述的,纳米抗体中氨基酸残基的总数可在110-120的范围中,优选112-115,最优选113。然而,应注意纳米抗体的部分、片段、类似物或衍生物(如本文中进一步描述的)的长度和/或大小不受特定限制,只要所述部分、片段、类似物或衍生物满足本文中所列出的其它要求并且还优选地适合于本文中所描述的目的;

[0503] w)如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)的第58和59页中的段落q)中所进一步描述的,纳米抗体的氨基酸残基是根据Kabat等人给出的V_H结构域的一般性编号

("Sequence of proteins of immunological interest",US Public Health Services, NIH Bethesda,MD,Publication No.91)而编号的,如在Riechmann和Muyldermans的文章J.Immunol.Methods 2000Jun 23;240(1-2):185-195中应用于来自骆驼科动物的V_{HH}结构域的(见例如此公开中的图2),以及相应地,纳米抗体的FR1包含位置1-30处的氨基酸残基,纳米抗体的CDR1包含位置31-35处的氨基酸残基,纳米抗体的FR2包含位置36-49处的氨基酸,纳米抗体的CDR2包含位置50-65处的氨基酸残基,纳米抗体的FR3包含位置66-94处的氨基酸残基,纳米抗体的CDR3包含位置95-102处的氨基酸残基,以及纳米抗体的FR4包含位置103-113处的氨基酸残基。

[0504] x)附图,序列表以及实验部分/实施例仅被提供以进一步阐释本发明且不应被解释或理解为以任何方式限制本发明和/或所附权利要求的范围,除非本文中明确地另有所指。

[0505] 关于重链抗体及其可变结构域的一般性描述,特别参考本文中所引用的现有技术,以及WO 08/020079的第59页中提及的现有技术,和国际申请WO 06/040153的第41-43页中提及的参考文献列表,所述现有技术和参考文献在本文中通过引用而并入。

[0506] 根据本领域中所使用的命名(见上文的参考文献),在天然存在的重链抗体中存在的可变结构域也被称作"V_{HH}结构域",为了使它们区别于存在于常规4链抗体中的重链可变结构域(在下文中将被称为"V_H结构域")以及存在于常规4链抗体中的轻链可变结构域(其在下文中将被称为"V_L结构域")。

[0507] 如上文提到的现有技术中所提及的,V_{HH}结构域具有若干独特的结构特征和功能特性,这使得分离的V_{HH}结构域(以及基于其的纳米抗体,它们与天然存在的V_{HH}结构域共有这些结构特征和功能特性)和含有他们的蛋白特别有利于用作功能性抗原结合结构域或蛋白。特别地(而不限于此),V_{HH}结构域(其被大自然"设计"为有功能地结合抗原而不存在轻链可变结构域且不与轻链可变结构域有任何相互作用)和纳米抗体可作为单一的、相对小的、有功能的抗原结合结构单元、结构域或蛋白起作用。这使得V_{HH}结构域区别于常规4链抗体的V_H和V_L结构域,这些本身一般不适于作为单一抗原结合蛋白或结构域的实际应用,而是需要以某些或另一些形式进行组合以提供有功能的抗原结合单元(如在例如常规抗体片段例如Fab片段中;在ScFv片段中,其由与V_L结构域共价连接的V_H结构域组成)。

[0508] 由于这些独特的性质,使用V_{HH}结构域和纳米抗体作为单抗原结合蛋白或作为抗原结合结构域(即作为更大的蛋白或多肽的一部分)相对于使用常规V_H和V_L结构域,scFv或常规抗体片段(例如Fab-或$F(ab')_2$-片段)提供了若干显著的优势,包括WO 08/020079的第60和61上所列出的优势。

[0509] 在特定和优选的方面,本发明提供抗IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,特别是抗来自温血动物的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,更特别地是抗来自哺乳动物的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,特别是抗人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体;以及包含至少一种所述纳米抗体的蛋白和/或多肽。

[0510] 特别地,本发明提供抗IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,以及包含其的蛋白和/或多肽,其相比于抗IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的常规抗体或其片段、相比于可基于此类常规抗体或抗体片段的构建

体(例如Fab'片段,F(ab')$_2$片段,ScFv构建体,"双体抗体"及其它多特异性构建体(见例如Holliger和Hudson的综述,Nat Biotechnol.2005Sep;23(9):1126-36)),以及相比于可源自常规抗体可变结构域的所谓的"dAb"或类似的(单)结构域抗体,具有改进的治疗和/或药学性质和/或其它有利的性质(例如改进的制备容易性和/或降低的制品成本)。从本文中的进一步描述,这些改进的和有利的特性将变得清楚,并且例如包括而不限于,下述的一个或多个:

[0511] -对于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的增加的亲和性和/或亲合力,以单价形式,以多价形式(例如以二价形式)和/或以多特异性形式(例如下文描述的多特异性形式之一);

[0512] -更适合于形成多价形式(例如二价形式);

[0513] -更适合于形成多特异性形式(例如下文中所描述的,多特异性形式之一);

[0514] -更适合于或易于"人源化"取代(如本文中所定义的);

[0515] -更少的免疫原性,以单价形式单价形式,多价形式(例如以二价形式)和/或以多特异性形式(例如下文所述的多特异性形式之一);

[0516] -增加的稳定性,以单价形式,以多价形式(例如以二价形式)和/或以多特异性形式(例如下文所述的多特异性形式之一);

[0517] -增加的对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的特异性,以单价形式,以多价形式(例如以二价形式)和/或以多特异性形式(例如下文所述的多特异性形式之一);

[0518] -减少的(或任选地)增加的与来自不同物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项交叉反应性;

[0519] 和/或

[0520] -药物学应用(包括预防应用和/或治疗应用)和/或诊断应用(包括但不限于用于成像目的)所希望的一个或多个其它改进的特性,以单价形式,多价形式(例如以二价形式)和/或多特异性形式(例如下文所述的多特异性形式之一)。

[0521] 如本文中对于本发明的氨基酸序列所一般性描述的,本发明的纳米抗体优选是基本分离的形式(如本文中所定义的),或形成本发明的蛋白或多肽的一部分(如本文中所定义的),所述本发明的蛋白或多肽可包含一个或多个本发明的纳米抗体或基本上由其组成并且可任选地还包含一个或多个其它氨基酸序列(均通过一个或多个合适的连接子任选地连接)。例如,且不限于,本发明的一个或多个氨基酸序列(或ISV)可被用作下述蛋白或多肽中的结合单元,所述蛋白或多肽可任选地包含一个或多个可作为结合单元的其它氨基酸序列(或ISV)(即针对除IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项之外的一个或多个其它靶标),从而分别提供本发明的一价、多价或多特异性多肽,均如本文中所定义的。具体地,此类蛋白或多肽可包含一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)或基本上由其组成,以及任选地一个或多个(其它)纳米抗体(ISV)(即针对除IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项之外的其它靶标),它们均任选地通过一个或多个合适的连接子连接,从而分别提供一价、多价或多特异性纳米抗体构建体,如本文中进一步描述的。此类蛋白或多肽也可以是基本上分离的形式(如本文中所定义的)。

[0522] 在本发明的纳米抗体(或ISV)中,用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其

组合)中的任意项的结合位点优选地由CDR序列形成。任选地,本发明的纳米抗体(或ISV)也可(除了用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的至少一个结合位点外)含有一个或多个用于结合其它抗原、蛋白或靶标的其它结合位点。关于引入此种第二结合位点的方法和位置,参考例如Keck和Huston,Biophysical Journal,71,October 1996,2002-2011;EP 0 640 130;以及WO 06/07260。

[0523] 如本文中对于本发明的氨基酸序列所一般性描述的,当本发明的纳米抗体(或ISV)(或包含其的本发明的多肽)意在用于向受试者施用(例如用于治疗和/或诊断目的时,如本文中所定义的),其优选地针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;而对于兽医目的,其优选地针对来自待治疗物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。此外,如对于本发明的氨基酸序列的,本发明的纳米抗体(或ISV)可以是或不是交叉反应性的(即针对来自两个或更多个哺乳动物物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,例如针对人IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项以及来自至少一种本文所提及的哺乳动物物种的IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)。

[0524] 此外,同样如本文中对于本发明的氨基酸序列一般性地描述的,本发明的纳米抗体(或ISV)可一般性地针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的任何抗原决定簇、表位、部分、结构域、亚基或构象(适用时)。然而,通常假定且优选的是,本发明的纳米抗体(或ISV)(及包含其的多肽)是针对本发明的表位,例如本文中所描述的。

[0525] 如本文中已经描述的,可认为纳米抗体(或ISV)的氨基酸序列和结构(但不限于此)包含四个框架区或"FR"(或者有时也称作"FW"),其在本领域中和本文中分别被称作"框架区1"或"FR1";"框架区2"或"FR2";"框架区3"或"FR3";以及"框架区4"或"FR4";所述框架区被三个互补决定区或"CDR"中断,其在本领域中分别被称作"互补决定区1"或"CDR1";"互补决定区2"或"CDR2";以及"互补决定区3"或"CDR3"。存在于本发明的纳米抗体(或ISV)中的某些优选的框架序列和CDR(及其组合)为如本文中所定义的。其它合适的CDR序列可通过本文中所描述的方法获得。

[0526] 根据本发明的非限制性但优选的方面,本发明的纳米抗体(或ISV)(中存在的CDR序列)为:

[0527] -所述纳米抗体(或ISV)能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少,更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)(即10^5至10^{12}升/摩尔或更多,优选10^7至10^{12}升/摩尔或更多,更优选10^8至10^{12}升/摩尔的结合常数(K_A))结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;

[0528] 和/或:

[0529] -所述纳米抗体(或ISV)能够以$10^2M^{-1}s^{-1}$至约$10^7M^{-1}s^{-1}$,优选$10^3M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^4M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,例如$10^5M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$的k_{on}速率结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项;

[0530] 和/或:

[0531] -所述纳米抗体(或ISV)能够以$1s^{-1}$($t_{1/2}$=0.69s)至$10^{-6}s^{-1}$(以数天的$t_{1/2}$提供几乎不可逆的复合物),优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的k_{off}速率结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0532] 优选地，本发明的纳米抗体(或ISV)(中存在的CDR序列)为：本发明的单价纳米抗体(或ISV)(仅包含本发明的一个纳米抗体(或ISV)的多肽)优选为使得其将以少于500nM，优选少于200nM，更优选少于10nM，例如少于500pM的亲和性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0533] 本发明的纳米抗体(或ISV)对于IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的亲和性可以本身已知的方式来确定，例如使用本文中提及的用于测量K_D，K_A，k_{off}或k_{on}的一般性技术，以及本文中描述的一些特定测定。

[0534] 本发明的纳米抗体(或ISV)(及包含其的多肽)结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的某些优选的IC50值将由本文中的进一步描述和实例变得清楚。

[0535] 在优选的但非限制性的方面，本发明涉及针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体(或ISV)(如本文中所定义的)，其由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成，其中：

[0536] -CDR1选自：

[0537] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0538] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0539] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0540] 和/或

[0541] -CDR2选自：

[0542] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0543] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0544] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0545] 和/或

[0546] -CDR3选自：

[0547] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0548] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0549] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3，2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0550] 或者此类氨基酸序列的任何合适的片段。

[0551] 特别地，根据此优选但非限制性的方面，本发明涉及抗IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体(或ISV)(如本文中所定义的)，其由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成，其中：

[0552] -CDR1选自：

[0553] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0554] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一

性的氨基酸序列；

[0555] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0556] 且

[0557] -CDR2选自：

[0558] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0559] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0560] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0561] 且

[0562] -CDR3选自:

[0563] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0564] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0565] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0566] 或此种氨基酸序列的任何合适的片段。

[0567] 如本文中对于本发明的氨基酸序列所一般性地提及的,当本发明的纳米抗体(或ISV)包含根据b)和/或c)的一个或多个CDR1序列时：

[0568] i)根据b)和/或c)的此CDR中的任何氨基酸取代优选地(且与根据a)的相应CDR相比)为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的)；

[0569] 和/或

[0570] ii)与根据a)的相应CDR相比,根据b)和/或c)的CDR优选地仅含有氨基酸取代,而不含有氨基酸缺失或插入,

[0571] 和/或

[0572] iii)根据b)和/或c)的CDR可以是使用一个或多个本身已知的亲和力成熟的技术、介由亲和力成熟而衍生自根据a)的CDR的CDR。

[0573] 类似地,当本发明的纳米抗体(或ISV)含有根据e)和/或f)的一个或多个CDR2序列时:

[0574] i)根据e)和/或f)的此种CDR中的任何氨基酸取代优选地(且与根据d)的相应CDR相比)为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的)；

[0575] 和/或

[0576] ii)与根据d)的相应CDR相比,根据e)和/或f)的CDR优选地仅含有氨基酸取代,而不含有氨基酸缺失或插入；

[0577] 和/或

[0578] iii)根据e)和/或f)的CDR可以是使用一个或多个本身已知的亲和力成熟的技术、介由亲和力成熟而衍生自根据d)的CDR的CDR。

[0579] 此外,类似地,当本发明的纳米抗体(或ISV)含有一个或多个根据h)和/或i)的

CDR3序列时：

[0580] i)根据h)和/或i)的此CDR中的任何氨基酸取代优选地(且与根据g)的相应CDR相比)为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的)；

[0581] 和/或

[0582] ii)与根据g)的相应CDR相比，根据h)和/或i)的CDR优选地仅含有氨基酸取代，而不含有氨基酸缺失或插入；

[0583] 和/或

[0584] iii)根据h)和/或i)的CDR可以是使用一个或多个本身已知的亲和力成熟的技术、介由亲和力成熟而衍生自根据g)的CDR的CDR。

[0585] 应理解，上述三段一般性地应用于分别包含根据b)，c)，e)，f)，h)或i)的一个或多个CDR1序列、CDR2序列和/或CDR3序列的本发明的任何纳米抗体(或ISV)。

[0586] 在本发明的纳米抗体(或ISV)中，包含上文中明确列出的一个或多个CDR的纳米抗体(或ISV)是特别优选的；包含上文中明确列出的两种或更种CDR的纳米抗体(或ISV)是更特别优选的；且包含上文中明确列出的三种CDR的纳米抗体(或ISV)是最特别优选的。

[0587] 某些特别优选但非限制性的CDR序列的组合、以及CDR序列和框架序列的优选组合在下面的表B-1中提及，其列出了在本发明的许多优选(但非限制性)的纳米抗体(或ISV)中存在的CDR序列和框架序列。如对于本领域技术人员将是清楚的，存在于同一克隆中的CDR1，CDR2和CDR3序列的组合(即表B-1中同一条线上提及的CDR1、CDR2和CDR3序列)将通常是优选的(虽然本发明在其最广泛的意义上不限于此，并且也包含表B-1中提及的CDR序列的其它合适的组合)。此外，存在于同一克隆中的CDR序列和框架序列的组合(即表B-1中同一条线(例如同一行)上提及的CDR序列和框架序列)将通常是优选的(虽然本发明在其最广泛的意义上不限于此，并且也包含表B-1中提及的CDR序列和框架序列的其它合适的组合，例如来自不同的行，以及此类CDR序列和其它合适的框架序列的组合，例如如本文中进一步描述的)。

[0588] 此外，在包含表B-1中提及的CDR的任意组合的本发明的纳米抗体(或ISV)中，每个CDR可被选自下组的CDR氨基酸序列取代：其与所提及的CDR具有至少80％，优选至少90％，更优选至少95％，甚至更优选至少99％的序列同一性(如本文中所定义的)；其中：

[0589] i)此类CDR中的任何氨基酸取代优选地(且与表B-1中提及的相应CDR序列相比)为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的)；

[0590] 和/或

[0591] ii)与表B-1中提及的相应CDR序列相比，任何此类CDR序列优选地仅含有氨基酸取代，而不含有氨基酸缺失或插入；

[0592] 和/或

[0593] iii)任何此类CDR序列是介由本身已知的用于亲和力成熟的技术而衍生的CDR，特别是表B-1中提及的相应CDR序列开始.

[0594] 然而，如对于本领域技术人员将是清楚的，表B-1中提及的所述CDR序列(的组合)，以及CDR序列和框架序列(的组合)将通常是优选的。

[0595]

表 B-1: CDR 序列的优选组合，框架序列的优选组合，以及框架和 CDR 序列的优选组合。
("ID" 指如本文中所用的 SEQ ID NO)

	ID	FR1	ID	CDR1	ID	FR2	ID	CDR2	ID	FR3	ID	CDR3	ID	FR4
	1	EVQLVESGGGLV	1		2		3		4	RFTISRDNAKNTVSLQ	4		5	
	2	QAGGSLRLSCAA	9		6	WFRQAPGK	3	AINWSGDNTHYADS	1	MNSLKPEDTAVYYCA	8	QLG是	5	WGQGTQV
01D02	6	SGLSFS	7	SYALG	8	ERDFVA	9	VKG	0	A	1	GYSLTYDYDY	2	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	1		2		3		4	RFTISRDNAKNMVYL	4		5	
	2	QAGGSLRLSCAA	9		6	WFRQAPGK	4	ADISWSALNTNYAD	1	QMNNLKPEDTAVYY	8		5	WGQGTQV
01G03	7	SERTIS	8	NYDMG	9	ERELIA	0	SVKG	1	CAA	2	RRSGYASFDN	3	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	1		2		3		4	RFTISRDNAKNTLYLQ	4		5	
	2	QPGGSLRLSCAA	9		7	WARQAPGE	4	DINSGGTRTTYADS	1	MNSLKPEDTAVYVCA	8	LSVFRSQLGG	5	RGQGTQVT
02E03	8	SGFTFS	9	SYAMS	0	GLEWVS	1	VKG	2	K	3	KYYGGDYEN	4	VSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISSDNAKNTVYLQ	4		5	
	2	QAGGSLRLSCAA	0		7	WFRQAPGK	4	CISSSDGSIYYADSV	1	MNSLKPEDTAVYHCA	8	FGRTGWAEEC	5	WGQGTQV
03B08	9	SGFTFD	0	DYAIG	1	EREGVS	2	KG	3	R	4	VDYDY	5	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTTSIDNAKNTVYLQ	4		5	
	3	QAGGSLRLSCAA	0		7	WFRQAPGK	4	CISSSDGIPYYSDFV	1	MNSLKPEDTAVYYCA	8	GFGRLCAEFD	5	WGQGTQV
03E05	0	SGVTFD	1	DYSIG	2	EREGVS	3	KG	4	A	5	S	6	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTIARDDAKSTVYL	4		5	
	3	QAGGSLRLSCAA	0		7	WFRQVPGK	4	HIPRSTYSPYYANSV	1	QMNSLKPEDTAVYYC	8	FTGGTYYVPT	5	WGQGTQV
01D06	1	DGRTFS	2	TYGMT	3	EREFVA	4	KG	5	AV	6	AYDY	7	TVSS
	1	EVQLVESGGGVV	2		2		3		4	RFAISRDTARNTVYLQ	4		5	
	3	QPGGSLRLSCAD	0		7	WFRQAPGK	4	AISATGDDTYYADS	1	MNSLKPEDTAVYYCG	8	RVNFDGTVSY	5	WGQGTQV
02A08	2	SERSFS	3	FNAMG	4	EREFVA	5	VKG	6	A	7	TNDYAY	8	TVSS

[0596]

| | | |

[0597]

	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNSKNTVYLQ	4		5	
	4	QPGESLRLSCKA	1		8	WFRQAPGK	5	CITSSDASAYYTDSV	2	MNSLKTEDTAIYYCA	9	ALLTCSSYYD	6	WGQGTQV
11A06	2	SGFSLD	3	YYALG	4	EREGIS	5	KG	6	A	7	AYTY	8	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTFSRDNAKNTMNL	4		5	
	4	QAGGSLRLSCPV	1		8	WFRQAPGK	5	VAHWSGAITSYADS	2	QMNSLKPEDTAVYYC	9		6	WGQGTQV
06E11	3	SGRAFS	4	RGRLG	5	EREFVA	6	VKG	7	AA	8	DSETSGNWVY	9	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDGAKNTMYL	4		5	
	4	QAGGSLRLSCGA	1		8	WFRQAPGK	5	VLRWSDGHTAYAD	2	QMSSLKPEDTAIYYC	9		7	WGQGTQV
07B09	4	SGGTFS	5	SYATG	6	EREFVA	7	SVKG	8	TT	9	ATRPGEWDY	0	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDGAKNTLYL	5		5	
	4	QAGGSLRLSCGA	1		8	WFRQAPGK	5	VFRWSDSHTAYADS	2	QMSSLKPEDTAIYYC	0		7	WGQGTQV
24G10	5	AGGTFS	6	SYATG	7	EREFVA	8	VKG	9	TT	0	ATRPGEWDY	1	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAKNTVYL	5		5	
	4	QAGGSLRLSCVA	1		8	WFRQAPGM	5	LIRWSDGITGYVDS	3	QMNSLKPEDTAVYYC	0		7	WGQGTQV
07B11	6	SGRAFS	7	SYVMG	8	EREFVA	9	VKG	0	AA	1	AVRPGDYDY	2	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDSAKNAVYLQ	5		5	
	4	QAGGSLRLSCAA	1		8	WFRRAPGK	6	LISWSSGRTSYADSV	3	MDNLKPEDTAVYFCA	0		7	WGQGTQV
08A08	7	SGRTFR	8	PYRMG	9	AREFVT	0	KG	1	V	2	DLSGDAVYDS	3	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAKNTVYL	5		5	
	4	QPGGSLRLSCAA	1		9	WIRQAPGK	6	TITVGGSTNYADSA	3	QMSSLKPEDTAVYYC	0	VATVTDYTGT	7	WGQGTQV
08B07	8	SGRDFR	9	VKNVG	0	QRELVA	1	KG	2	NA	3	YSDGF	4	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDGAKNTVYL	5		5	
	4	QAGGSLRLSCGA	2		9	WFRQAPGK	6	VLRWSDSHTAYADS	3	QMSSLKPEDTAIYYC	0		7	WGQGTQV
08H01	9	SGGTFS	0	SYATG	1	EREFVA	2	VEG	3	TT	4	GTRPGEWHY	5	TVSS
	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAKNTLHL	5		5	
	5	QPGGSLRLSCAA	2		9	WVRQAPGK	6	STSTGGEMTNYADS	3	QMNSLKPEDTALYYC	0		7	GGQGTQVT
12A09	0	SGFTFS	1	SYRMA	2	GLEWVS	3	VKG	4	AA	5	GTSAGHWST	6	VSS

[0598]

16A04	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNGKNTLYL	5		5										
	5	QAGGSLRLSCAA	2		9	WFRQAPGK	6	AISGSGDSIYYAVSE	3	QMSSLKAEDTAVYYC	0	DQEFGYLRFG	7	WGQGTQV									
	1	SGRTFS	2	SYVVG	3	EREFIG	4	KD	5	TA	6	RSEY	7	TVSS									
24B08	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTVSRENTKNTVYL	5		5										
	5	QAGGSLRLSCAV	2		9	WFRQAPGK	6	RISTNGPTAYAEFV	3	QMNSLNIEDTAVYYC	0	GYDSLFAGYD	7	WGQGTQV									
	2	SGGTFS	3	TYKMG	4	EREIVA	5	KG	6	AA	7	Y	8	TVSS									
01A01	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTVSADNAKNTVYL	5		5										
	5	QAGGSLRLSCAA	2		9	WFRQAPGK	6	CFTSSDGRTFYADS	3	QMNSLEPEDTAVYFC	0	VNTFDESAYA	7	WGQGTQV									
	3	SGFTFD	4	DYDIG	5	EREGVS	6	VKG	7	AA	8	AFACYDVVR	9	TVSS									
09B09	1	EMQLVESGGGL	2		2		3		4	RFTISRDNAENSLYLQ	5		5										
	5	VQPGGSLRLSCA	2		9	WARQAPGK	6	ALAPGGDDEYYADS	3	MNSLKSEDTAVYYCA	0	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	4	ASGFTFS	5	SYWMY	6	GLEWIS	7	VNG	8	K	9	YDY	0	VSS									
09E11	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAENSLYLQ	5		5										
	5	QPGGSLRLSCAA	2		9	WVRQAPGK	6	ALAPGGDNRYYADS	3	MNSLKSEDTAVYYCA	1	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	5	SGFTFS	6	SYWMY	7	GLEWIS	8	VNG	9	K	0	YDY	1	VSS									
10A04	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAKNSLYLQ	5		5										
	5	QPGGSLRLSCAA	2		9	WVRQAPGK	6	ALAPGGGNRYYAES	4	MNSLKSEDTAVYYCA	1	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	6	SGFTFS	7	SYWMY	8	GLEWIS	9	VNG	0	K	1	YDY	2	VSS									
10A05	1	EVQLVESGGGLV	2		2		3		4	RFTISRDNAENSLYLQ	5		5										
	5	QPGGSLRLSCAA	2		9	WVRQAPGK	7	ALAPGGDNRYYADS	4	MNSLKSEDTAVYYCA	1	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	7	SGFTFS	8	NYWMY	9	GLEWIS	0	VNG	1	K	2	YDY	3	VSS									
10D11	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTISRDNAKNSLYLQ	5		5										
	5	QAGGSLRLSCAA	2		0	WVRQAPGK	7	ALAPGGEHRYYADS	4	MNSLKSEDTAVYYCA	1	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	8	SGFTFS	9	SYWMY	0	GLEWIS	1	VNG	2	K	3	YDY	4	VSS									
10F02	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTISRDNAENLLYLQ	5		5										
	5	QPGGSLRLSCAA	3		0	WVRQAPGK	7	ALAPGGGNAYYADS	4	MNSLKSEDTAVYYCA	1	DHNVGYRTGE	8	GGQGTQVT									
	9	SGFTFS	0	SYWMY	1	GLEWIS	2	VNG	3	K	4	YDY	5	VSS									

[0599]

| | | |

[0600]

	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTISKDNAGITMYLQ	5		5								
	6	QAGGSLRLSCAA	4		1	WLRQAPGK	8	AISGSGDDTYYADS	5	MNSLKPEDTAVYYCA	2	RRGLYYVWDS	9	WGQGTQV							
13E07	9	SGRTYY	0	AMG	1	EREFVA	2	VKG	3	T	4	NDYEN	5	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTISKDNAGITMYLQ	5		5								
	7	QAGGSLRLSCAA	4		1	WLRQAPGK	8	AVSGSGDDTYYADS	5	MNSLKPEDTAVYYCA	2	RRGLYYVWDS	9	WGQGTQV							
13G06	0	SGRTYH	1	AMG	2	EREFVA	3	VKG	4	T	5	NDYEN	6	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTCSKDNAKDTMYL	5		5								
	7	QAGGSLRLSCAA	4		1	WFRQAPGK	8	AISGSGEDTYYADS	5	QMNSLKPEDTAVYYC	2	RRGLYFITDSN	9	WGQGTQV							
13H05	1	SGRTYD	2	AMG	3	EREFVA	4	VKG	5	AT	6	DYEN	7	TVSS							
	1	EVQLVESGGGKV	2		3		3		4	RFTASRVNTKNTVYL	5		5								
	7	QAGDSLTLSCVA	4		1	WFRQAPGK	8	VSIFRTGSITYTADS	5	QMNSLKPEDTAVYYC	2		9	WGQGTQV							
13E05	2	SGGTFS	3	NYAA	4	DRRELV	5	VKG	6	AS	7	AYNPGVGYDY	8	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTASRVNTKNTVYL	5		5								
	7	QAGGSLRLSCEA	4		1	WFRQGPGK	8	SIFRSGTITYTADSV	5	QMNSLKPEDTGIYYC	2		9	WGQGTQV							
17B03	3	SGGTFS	4	NYAA	5	GRELVV	6	KG	7	AS	8	AYNPGIGYDY	9	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTASRVNTKNTVYL	5		6								
	7	QAGDSLTLSCVA	4		1	WFRQAPGK	8	VSIFRTGSITYTADS	5	QMNSLKPEDTAVYYC	2		0	WGQGTQV							
17D08	4	SGGTFS	5	NYAA	6	DRRELV	7	VKG	8	AS	9	AYNPGVGYDY	0	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTASRVNTKNTVYL	5		6								
	7	QAGDSLRLSCEA	4		1	WFRQGPGK	8	SIFRSGTITYTADSV	5	QMNSLKPEDTGIYYC	3		0	WGQGTQV							
17E05	5	SGGTFS	6	NYAA	7	GRELVV	8	KG	9	AS	0	AYNPGIGYDY	1	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTASRVNTKNTVYL	5		6								
	7	QPGGSLRLSCEA	4		1	WFRQGPGK	8	SIFRSGTITYTADSV	6	QMNSLKPEDTGIYYC	3		0	WGQGTQV							
17G08	6	SGGTFS	7	NYAA	8	GRELVV	9	KG	0	AS	1	AYNPGIGYDY	2	TVSS							
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		3		4	RFTGSRVNTKNTAYL	5		6								
	7	QAGDSLRLSCVA	4		1	WFRQAPGK	9	SIFRSGSITYTADSV	6	QMNNLKPEDTAVYY	3		0	WGQGTQV							
17H04	7	SGGTFS	8	NYAA	9	GRELIL	0	KG	1	CAS	2	AYNPGIGYDY	3	TVSS							

[0601]

| | | |

[0602]

	1	EVQLVESRGGLV	2		3		4		4	RFTISRDNARNTVYLH	5		6																		
	8	QAGGSLRLSCAG	5		2	WFRQAPGK	0	AISMSGDDTAVATF	7	MTSLKPEDTAVYHCA	4	RTSYSGRYDYI	1	WGQGTQV																	
13E08	7	SGRTLY	8	SYPMG	9	EREFVA	0	VKG	1	A	2	DDYSY	3	TVSS																	
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		4		4	RFTISRDNARNTVYLH	5		6																		
	8	QAGGSLRLSCAA	5		3	WFRQAPGK	0	AISMSGDDTAVATF	7	MSSLKPEDTAVYHCA	4	RTSYSGRYDYI	1	WGQGTQV																	
13G04	8	SGRTLY	9	SYPMG	0	EREFVA	1	VKG	2	A	3	DDYSY	4	TVSS																	
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		4		4	RFTFSRDDDKNTVYL	5		6																		
	8	QAGGSLELSCAR	6		3	WFRQAPGK	0	AISMSGDDTAYATF	7	HMTSLKPEDTAVYYC	4	RTSYSGMYDY	1	WGQGTQV																	
13G05	9	SGRTFT	0	TYPMG	1	EREFVA	2	VKG	3	AA	4	IHDYSY	5	TVSS																	
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		4		4	RFTISRDNARDTVYLH	5		6																		
	9	QAGGSLRLSCAA	6		3	WFRQAPGK	0	AISMSGDDSAYRDF	7	MTSLKPEDTAIYYCA	4	RTSYNGRYDY	1	WGQGTQV																	
13G08	0	SGRTFF	1	SYPMG	2	EREFVA	3	VKG	4	A	5	IDDYSY	6	TVSS																	
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		4		4	RFTISRDNARNTVYLH	5		6																		
	9	QAGGSLRLSCAA	6		3	WFRQAPGK	0	AISMSGDDTAYATF	7	MTRLKPEDTAVYSCA	4	RTSYDGRYDY	1	WGQGTQV																	
13H03	1	SGRTFT	2	TYPMG	3	EREFVA	4	VKG	5	A	6	IDDYSD	7	TVSS																	
	1	EVQLVESGGRLV	2		3		4		4	RFTISRDDARNTVYLH	5		6																		
	9	QAGGSLRLPCAA	6		3	WFRQAPGK	0	AISMSGDDAAYADF	7	MTSLKPEDTAVYYCA	4	RTSYDGTYDY	1	WGQGTQV																	
17C01	2	SGRTFT	3	SYPMG	4	EREFVA	5	VRG	6	A	7	IDDYSY	8	TVSS																	
	1	EVQLVESGGGLV	2		3		4		4	RFTISRDNAKNTVYL	5		6																		
	9	QPGGSLRLSCAA	6		3	WFRQAPGK	0	CVSSSDGRTAYADS	7	QMNSLKPEDTAVYYC	4	VMEYGLGCTT	1	WGQGTLVT																	
15A08	3	SGFTLD	4	YYAIG	5	EREGVS	6	VKG	7	AT	8	DVLDA	9	VSS																	
	1	EVQLVESRGGLV	2		3		4		4	RFTMSADNAKNTVYL	5		6																		
	9	QAGGSLRLSCAA	6		3	WFRQAPGK	0	GISWTGGTTYYADS	7	QMNSLKPEDTAVYYC	4		2	LGQGTQVT																	
13G02	4	SGGTFS	5	VFAMR	6	EREFVA	7	VKG	8	AV	9	DVGGGSDRY	0	VSS																	
	1	EVQLVESRGGLV	2		3		4		4	RFTMSADNAKNTVYL	5		6																		
	9	QAGGSLRLSCAA	6		3	WFRQAPGK	0	GISWTGGTTYYADS	7	QMNSLKPEDTAVYYC	5		2	LGQGTQVT																	
17E02	5	SGGTFS	6	VFAMR	7	EREFVA	8	VKG	9	AV	0	DVGGGSDRY	1	VSS																	

[0603]

| | | |

CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％“序列同一性”(如本文中所定义的)CDR1,CDR2和CDR3序列;和/或分别选自分别与表B-1中列出的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一种具有3,2或仅1个“氨基酸差异”(如本文中所定义的)的CDR1,CDR2和CDR3序列。

[0605] 在此情境中,“适当地选择”分别是指(合适时)CDR1序列选自合适的CDR1序列(即如本文中所定义的),CDR2序列选自合适的CDR2序列(即如本文中所定义的),以及CDR3序列选自合适的CDR3序列(即如本文中所定义的)。更特别地,优选地选择所述CDR序列而使得本发明的纳米抗体(或ISV)以如本文中所定义的亲和性(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观),K_A-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地作为IC_{50}值,如本文中进一步描述的)结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0606] 特别地,在本发明的纳米抗体(或ISV)中,至少所存在的CDR3序列选自表B-1中所列的CDR3序列;或选自与表B-1中所列的CDR3序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR3序列;和/或选自与表B-1中列出的CDR3序列中的至少一种具有3,2或仅1个氨基酸差异的CDR3序列。

[0607] 优选地,在本发明的纳米抗体(或ISV)中,所存在的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少两个适当地分别选自表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列,或分别选自分别与表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR1,CDR2和CDR3序列;和/或分别选自分别与表B-1中列出的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一种具有3,2或仅1个“氨基酸差异”的CDR1,CDR2和CDR3序列。

[0608] 特别地,在本发明的纳米抗体(或ISV)中,至少所存在的CDR3序列适当地选自表B-1中所列的CDR3序列或选自与表B-1中所列的CDR3序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR3序列;且所存在的CDR1,CDR2序列中的至少一个适当地分别选自表B-1中所列的CDR1和CDR2序列,或者分别选自分别与表B-1中所列的CDR1和CDR2序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR1和CDR2序列;和/或分别选自分别与表B-1中列出的CDR1和CDR2序列中的至少一种具有3,2或仅1个氨基酸差异的CDR1和CDR2序列。

[0609] 最优选地,在本发明的纳米抗体(或ISV)中,所存在的所有三个CDR1,CDR2和CDR3序列都适当地分别选自表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列,或分别选自分别与表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR1,CDR2和CDR3序列;和/或分别选自分别与表B-1中列出的CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一个具有3,2或仅1个氨基酸差异的CDR1,CDR2和CDR3序列。

[0610] 甚至更优选地,在本发明的纳米抗体(或ISV)中,所存在的三个CDR1,CDR2和CDR3序列中的至少一种都适当地分别选自表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列。优选地,在这方面,所存在的另外两个CDR序列中的至少一个优选地两个适当地选自分别与表B-1中所列的相应CDR序列中的至少一个具有至少80％,优选至少90％,更优选至少95％,甚至更优选至少99％序列同一性的CDR序列;和/或选自分别与表B-1中列出的相应序列中的至少一个具有3,2或仅1个氨基酸差异的CDR序列。

[0611] 特别地，在本发明的纳米抗体(或ISV)中，至少所存在的CDR3序列适当地选自表B-1中所列的CDR3。优选地，在这方面，所存在的CDR1和CDR2序列中的至少一个优选地两个分别适当地选自分别与表B-1中所列的CDR1和CDR2序列具有至少80％，优选至少90％，更优选至少95％，甚至更优选至少99％序列同一性的CDR1和CDR2序列；和/或分别选自分别与表B-1中列出的CDR1和CDR2序列中的至少一个具有3，2或仅1个氨基酸差异的CDR1和CDR2序列。

[0612] 甚至更优选地，在本发明的纳米抗体(或ISV)中，所存在的CDR1，CDR2和CDR3序列中的至少两个分别适当地选自表B-1中列出的CDR1，CDR2和CDR3序列。优选地，在这方面，所存在的其余CDR序列适当地选自与表B-1中所列的相应CDR序列中的至少一个具有至少80％，优选至少90％，更优选至少95％，甚至更优选至少99％序列同一性的CDR序列；和/或选自分别与表B-1中列出的相应序列中的至少一个具有3，2或仅1个氨基酸差异的CDR序列。

[0613] 特别地，在本发明的纳米抗体(或ISV)中，至少CDR3序列适当地选自表B-1中列出的CDR3序列，并且CDR1序列或CDR2序列适当地分别选自表B-1中列出的CDR1和CDR2序列。优选地，在这方面，所存在的剩余CDR序列适当地选自与表B-1中所列的相应CDR序列中的至少一个具有至少80％，优选地至少90％，更优选地至少95％，甚至更优选地至少99％序列同一性的CDR序列；和/或选自与表B-1中所列的相应CDR序列具有3，2或仅1个氨基酸差异的CDR序列。

[0614] 甚至更优选地，在本发明的纳米抗体(或ISV)中，所存在的CDR1，CDR2和CDR3序列中的每一个都分别适当地选自表B-1中所列的CDR1，CDR2和CDR3序列。

[0615] 此外，一般地，表B-1中所列的CDR的组合(即表B-1中同一条线(例如行)上所提及的那些)是优选的。因此，通常优选的是，当本发明的纳米抗体(或ISV)中的CDR是表B-1所提及的CDR序列或适当地选自与表B-1中所列的CDR序列具有至少80％，优选地至少90％，更优选地至少95％，甚至更优选地至少99％序列同一性的CDR序列；和/或选自与表B-1中所列的CDR序列具有3，2或仅1个氨基酸差异的CDR序列时，其它CDR中的至少一个或优选地两个适当地选自属于表B-1中相同组合(表B-1中同一条线(例如行)上所提及)的CDR序列或适当地选自与属于相同组合的CDR序列具有至少80％，优选至少90％，更优选至少95％，甚至更优选至少99％序列同一性的CDR序列和/或选自与属于相同组合的CDR序列具有3，2或仅1个氨基酸差异的CDR序列。上面的段落中所指出的其它优选项也应用于表B-1中所提及的CDR的组合。

[0616] 因此，通过非限制性实例，本发明的纳米抗体(或ISV)可例如包含下述：CDR1序列，其与表B-1中所提及的CDR1序列之一具有超过80％的序列同一性；CDR2序列，其与表B-1中所提及的CDR2序列之一具有3，2或1个氨基酸差异(但属于不同的组合，例如来自至少一个不同的行)；和CDR3序列。

[0617] 本发明的某些优选的纳米抗体(或ISV)可例如包含：(1)CDR1序列，其与表B-1中提及的CDR1序列之一具有超过80％的序列同一性；CDR2序列，其与表B-1中所提及的CDR2序列之一具有3，2或1个氨基酸差异(但属于不同的组合，例如来自至少一个不同的行)；和CDR3序列，其与表B-1中提及的CDR3序列之一具有超过80％的序列同一性(但是属于不同的组合)；或(2)CDR1序列，其与表B-1中提及的CDR1序列之一具有超过80％的序列同一性；CDR2序列，和表B-1中所列的CDR3序列之一；或(3)CDR1序列；CDR2序列，其与表B-1中提及的CDR2序列之一具有超过80％的序列同一性；和CDR3序列，其与和CDR2序列属于相同组合的表B-1

中所提及的CDR3序列具有3,2或1个氨基酸差异。

[0618] 在此情境中,本领域技术人员将理解,“相同的组合”是指表B-1中相同行(或线)上所示的CDR1,CDR2和CDR3的组合,并且“不同的组合”是指CDR1,CDR2和CDR3的组合,其中至少一个CDR与至少一个其它CDR不在表B-1中的相同行(或线)上显示。

[0619] 本发明的某些特别优选的纳米抗体(或ISV)可例如包含:(1)与表B-1中所提及的CDR1序列之一具有超过80％序列同一性的CDR1序列;与表B-1中提及的属于相同组合的CDR2序列具有3、2或1个氨基酸差异的CDR2序列;和与表B-1中提及的属于相同组合的CDR3序列具有过80％序列同一性的CDR3序列;(2)CDR1序列;表B-1中所列的CDR2和表B-1中所列的CDR3序列(其中所述CDR2序列和CDR3序列可属于不同的组合)。

[0620] 本发明的某些甚至可例如包含:(1)CDR1表B-1中提及的CDR1序列之一序列同一性;表B-1中所列的属于相同组合的;和表B-1中所列的属于不同组合的CDR3序列;或(2)表B-1中提及的CDR1序列;与表B-1中提及的属于相同组合的CDR2序列具有3,2或1个氨基酸差异的CDR2序列;以及与表B-1中所列的属于相同或不同组合的CDR3序列具有超过80％序列同一性的CDR3序列。

[0621] 本发明特别优选的纳米抗体(或ISV)可例如包含表B-1中所提及的CDR1序列,与表B-1中提及的属于相同组合的CDR2序列具有超过80％序列同一性的CDR2序列;和表B-1中提及的属于相同组合的CDR3序列。

[0622] 在本发明最优选的纳米抗体(或ISV)中,所存在的CDR1,CDR2和CDR3序列分别适当地选自表B-1中所列的CDR1,CDR2和CDR3序列的组合之一。

[0623] 根据本发明的另一个优选的但非限制性的方面(a)CDR1具有1至12个氨基酸残基、通常为2至9个氨基酸残基、例如5,6或7个氨基酸残基的长度;和/或(b)CDR2具有13至24个氨基酸残基、通常15至21个氨基酸残基、例如16至17个氨基酸残基;和/或(c)CDR3具有2至35个氨基酸残基、通常3至30个氨基酸残基,例如6至23个氨基酸残基的长度。

[0624] 在另一个优选的但非限制性的方面,本发明涉及这样的纳米抗体(或ISV),其中CDR序列(如本文中所定义的)与氨基酸序列SEQ ID NO:623至693中的至少一个的CDR序列(见表A-1)具有超过80％,优选超过90％,更优选超过95％,例如99％或更多的序列同一性(如本文中所定义的)。

[0625] 通常,具有上述CDR序列的纳米抗体(或ISV)可如本文中进一步描述的并且优选地具有框架序列,其也如本文中进一步描述的。因此,例如且如本文中所提及的,此种纳米抗体(或ISV)可以是天然存在的纳米抗体(或ISV)(来自任何合适的物种),天然存在的V_{HH}序列(即来自合适的骆驼科动物物种)或者合成或半合成的氨基酸序列或纳米抗体(或ISV),包括但不限于部分人源化的纳米抗体(或ISV)或V_{HH}序列,完全人源化的纳米抗体(或ISV)或V_{HH}序列,骆驼源化的重链可变结构域序列,以及通过本文中所提及的技术获得的纳米抗体(或ISV)。

[0626] 因此,在一个特定的、但非限制性的方面,本发明涉及人源化纳米抗体(或ISV),其由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中CDR1至CDR3为如本文中所定义的,并且其中所述人源化纳米抗体(或ISV)包含至少一个人源化取代(如本文中所定义的),以及特别地至少一个其框架序列中的至少一个人源化取代(如本文中所定义的)。

[0627] 在另一个优选的、但非限制性的方面，本发明涉及纳米抗体(或ISV)，其中CDR序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的至少一个氨基酸序列的CDR序列具有至少70％氨基酸同一性，优选地至少80％氨基酸同一性，更优选地至少90％氨基酸同一性，例如95％氨基酸同一性或更多或甚至基本上100％氨基酸同一性。氨基酸同一性的这种程度可以例如通过确定所述纳米抗体(或ISV)与一个或多个SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的序列之间的氨基酸同一性程度(以本文中所描述的方式)来确定，其中不考虑形成框架区的氨基酸残基。此类纳米抗体(或ISV)可以是如本文中进一步描述的。

[0628] 在另一个优选的但非限制性的方面，本发明涉及具有选自下述的氨基酸序列的纳米抗体(或ISV)：SEQ ID NO:623至693(见表A-1) 或与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的至少一个氨基酸序列具有超过80％，优选地超过90％，更优选地超过95％，例如99％或更多序列同一性(如本文中所定义的)的氨基酸序列。

[0629] 对本领域技术人员将是清楚的是，本文中作为“优选的”(或“更优选的”，“甚至更优选的”等)而提及的纳米抗体(或ISV)也优选(或更优选，或甚至更优选等)用于本文中所描述的多肽中。因此，包含一个多个本发明“优选的”纳米抗体(或ISV)或基本上由其组成的多肽将通常是优选的，并且包含一个或多个本发明的“更优选的”纳米抗体(或ISV)或基本上由其组成的多肽将通常是更优选的，等等。

[0630] 通常，包含单纳米抗体(或ISV)(例如本发明的单纳米抗体(或ISV))或基本上由其组成的蛋白或多肽将在本文中被称作“单价”蛋白或多肽或者“单价构建体”。包含两个或更多个纳米抗体(或ISV)(例如至少两个本发明的纳米抗体(或ISV)或者至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)和至少一个其它纳米抗体(或ISV))或基本上由其组成的蛋白和多肽将在本文中被称作是“多价”蛋白或多肽或者“多价构建体”，并且与相应的本发明的单价纳米抗体(或ISV)相比，这些可提供某些优势。此类多价构建体的某些非限制性实例从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0631] 根据一个特定的、但非限制性的方面，本发明的多肽包含至少两个本发明的纳米抗体(或ISV)(例如两个或三个本发明的纳米抗体(或ISV))或基本上由其组成。如本文中进一步描述的，与包含本发明的单纳米抗体(或ISV)或基本上由其组成的蛋白或多肽相比，此类多价构建体能够提供某些优势，例如对于IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项大大改善的亲合力。基于本文中的公开，此类多价构建体对于本领域技术人员将是清楚的。

[0632] 根据另一个具体的、但非限制性的方面，本发明的多肽包含至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)和至少一个其它结合单元(即针对另一个表位，抗原，靶标，蛋白或多肽)(其优选地也是纳米抗体(或ISV))或基本上由其组成。此类蛋白或多肽在本文中也被称作“多特异性”蛋白或多肽或者“多特异性构建体”，并且与本发明的相应单价纳米抗体(或ISV)相比，这些可提供某些优势(如从本文中对某些优选的但非限制性的多特异性构建体的进一步描述将变得清楚的)。基于本文中的公开，此类多特异性构建体对于本领域技术人员将是清楚的。

[0633] 根据另一个具体的但非限制性的方面，本发明的多肽包含下述或基本上由其组成：至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)，任选地一个或多个其它纳米抗体(或ISV)，以及赋予本发明的纳米抗体(或ISV)和/或所产生的融合蛋白至少一种所需特性的至少一个其它

氨基酸序列(例如蛋白或多肽)。同样地,与本发明的相应单价纳米抗体(或ISV)相比,此类融合蛋白可提供某些优势。此类氨基酸序列和此类融合构建体的某些非限制性实例将从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0634] 也有可能将两个或更多个上述方面进行组合,例如以提供三价双特异性构建体,其包含两个本发明的纳米抗体(或ISV)和一个其它纳米抗体(或ISV),以及任选地一个或多个其它氨基酸序列。此类构建体的进一步的非限制性实例,以及在本发明的情境特别优选的某些构建体从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0635] 在上述构建体中,所述一个或多个纳米抗体(或ISV)和/或其它氨基酸序列可彼此直接连接和/或通过一个或多个连接子序列彼此适当地连接。此类连接子的某些合适的但非限制性的实例从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0636] 在本发明的一个特定的方面,与本发明的相应氨基酸序列相比,本发明的纳米抗体(或ISV)或包含至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)的本发明的化合物,构建体或多肽可具有增加的半衰期。基于本文中的进一步公开,此类纳米抗体(或ISV)、化合物和多肽的某些优选的但非限制性的实例对本领域技术人员将变得清楚,并且例如包含经化学修饰(例如,介由聚乙二醇化)以增加其半衰期的本发明的纳米抗体(或ISV)序列或本发明的多肽;包含至少一个额外的用于结合血清蛋白(例如血清白蛋白,见例如EP 0 368 684 B1,第4页)的结合位点的本发明的氨基酸序列;或者与至少一个增加本发明的纳米抗体(或ISV)的半衰期的部分(特别是至少一个氨基酸序列)相连的至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)的本发明的多肽。基于本文中的进一步公开,包含此种延长半衰期的部分或氨基酸序列的本发明的多肽的实例对于本领域技术人员将变得清楚;并且例如包括而不限于,其中一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)与一个或多个血清蛋白或其片段(例如血清白蛋白或其合适的片段)或者一个或多个能够结合血清蛋白的结合单元(例如能够结合血清蛋白例如血清白蛋白、血清免疫球蛋白例如IgG,或转铁蛋白纳米抗体(或ISV)或(单)结构域抗体)适当连接的多肽;其中本发明的纳米抗体(或ISV)与Fc部分(例如人Fc)或其合适的部分或片段相连接的多肽;或者其中一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)与一个或多个能够结合血清蛋白的小蛋白或肽(例如而不限于,WO 91/01743,WO 01/45746,WO 02/076489以及Ablynx N.V.的美国临时申请(题目为"Peptides capable of binding to血清proteins",Ablynx N.V,2006年12月5日递交)(也参见PCT/EP/2007/063348)中描述的蛋白和肽)适当连接的多肽。

[0637] 同样地,如对于本领域技术人员将是清楚的,此类纳米抗体(或ISV),化合物,构建体或多肽可包含一个或多个其它的基团、残基、部分或结合单元,例如一个或多个其它的氨基酸序列,特别是一个或多个其它的纳米抗体(或ISV)(即不是针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项),从而提供三特异性或多特异性纳米抗体(或ISV)构建体。

[0638] 一般地,与本发明的相应氨基酸序列本身的半衰期相比,具有增加的半衰期的本发明的纳米抗体(或ISV)(或包含其的化合物、构建体或多肽)优选地具有至少1.5倍、优选至少2倍、例如至少5倍、例如至少10倍或超过20倍更长的半衰期。例如,与本发明本身的相应氨基酸序列相比,具有增加的半衰期的本发明的纳米抗体(或ISV)、化合物、构建体或多肽可具有以超过1小时、优选超过2小时、更优选超过6小时、例如超过12小时或甚至超过24、

48或72小时增加的半衰期。

[0639] 在本发明的优选的但非限制性的方面，此类本发明的纳米抗体(或ISV)、化合物、构建体或多肽显示出在人类中至少约12小时，优选至少24小时，更优选至少48小时，甚至更优选至少72小时或更长的血清半衰期。例如，本发明的化合物或多肽可具有至少5天(例如约5至10天)，优选至少9天(例如约9至14天)，更优选至少约10天(例如约10至15天)，或至少约11天(例如约11至16天)，更优选至少约12天(例如约12至18天或更长)，或超过14天(例如约14至19天)的半衰期。

[0640] 在本发明的另一个方面，本发明的多肽包含一个或多个(例如两个或优选地一个)本发明的纳米抗体(或ISV)，其与允许所产生的本发明的多肽穿过血脑屏障的一个或多个(例如两个和优选地一个)氨基酸序列相连接(任选地通过一个或多个合适的连接子序列)。特别地，允许所产生的本发明的多肽穿过血脑屏障的所述一个或多个氨基酸序列可以是一个或多个(例如两个且优选地一个)纳米抗体(或ISV)，例如WO 02/057445中描述的纳米抗体(或ISV)，其中FC44(WO 06/040153的SEQ ID NO:189)和FC5(WO 06/040154的SEQ ID NO:190)是优选的实例。

[0641] 特别地，本发明的包含一个或多个

[0642] 优选为，它们：

[0643] -以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少，优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少，更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)(即10^{5}至10^{12}升/摩尔或更多，优选10^{7}至10^{12}升/摩尔或更多且更优选10^{8}至10^{12}升/摩尔的结合常数(K_A))结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；

[0644] 和/或它们:

[0645] -以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的k_{on}-速率结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；

[0646] 和/或它们：

[0647] -以$1s^{-1}$($t_{1/2}$=0.69s)至$10^{-6}s^{-1}$(提供$t_{1/2}$为数天的接近不可逆的复合物)，优选地$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，更优选地$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的k_{off}速率结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0648] 优选地，仅含有一个本发明的氨基酸序列的多肽优选地为其将以少于500nM，优选地少于200nM，更优选地少于10nM，更优选地少于1nM，例如少于500pM的亲和性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。在这方面，对本领域技术人员将是清楚的是，与仅包含一个本发明的氨基酸序列的多肽相比，包含两个或更多个本发明的纳米抗体(或ISV)的多肽可以增加的亲和力结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0649] 本发明的氨基酸序列或多肽结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的某些优选的IC_{50}值将由本文中的进一步描述和实例而变得清楚。

[0650] 本发明的另一个方面涉及编码本发明的氨基酸序列(例如本发明的纳米抗体(或ISV))的核酸或包含其的本发明的多肽。同样地，如本文中对于本发明的核酸一般性地描述的，此类核酸可以是遗传构建体的形式，如本文中所定义的。

[0651] 在另一个方面，本发明涉及表达或能够表达本发明的氨基酸序列(例如本发明的纳米抗体(或ISV))和/或包含其的本发明的多肽；和/或包含本发明的核酸的宿主或宿主细胞。此类宿主或宿主细胞的某些优选的但非限制性的实例从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0652] 本发明的另一个方面涉及产品或组合物，其含有或包含至少一个本发明的氨基酸序列，至少一个本发明的多肽和/或至少一个本发明的核酸，以及任选地一种或多种此类组合物的本身已知的其它组分，即取决于所述组合物的所欲用途。此类产品或组合物可以例如为药物组合物(如本文中所定义的)，兽医学组合物或者用于诊断用途(也如本文中所描述的)的产品或组合物。此类产品或组合物的某些优选但非限制性的实例从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0653] 本发明还涉及用于制备或产生本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞、产品和组合物的方法。此类方法的某些优选的但非限制性的实例从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0654] 本发明还涉及本文中所描述的氨基酸序列、化合物、构建体、多肽、核酸、宿主细胞、产品和组合物的应用和用途，以及用于预防和/或治疗与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项相关的疾病或病症的方法。某些优选的但非限制性应用和用途从本文的进一步描述中将变得清楚。

[0655] 本发明的其它方面，实施方案，优势和应用从下文的进一步描述中也将变得清楚。

[0656] 一般地，应注意，本文中所使用的术语纳米抗体(或ISV)在其最广泛的意义上不限于特定的生物学来源或特定的制备方法。例如，如下文中将更详细地讨论的，本发明的纳米抗体(或ISV)一般可通过WO 08/020079的第61和62页上所提及的技术(1)至(8)中的任一项，或者本身已知的任何其它合适的技术而获得。一类优选的纳米抗体(或ISV)对应于天然存在的针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的重链抗体的V_{HH}结构域。如本文中进一步描述的，此类V_{HH}序列一般可通过下述来产生或获得：用IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项适当地免疫接种骆驼科动物的物种(即从而产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项免疫应答和/或重链抗体)；从所述骆驼科动物获得合适的生物学样品(例如血液样品，血清样品或B细胞样品)，以及从所述样品开始、使用本身已知的任何合适的技术产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的V_{HH}序列。此类技术对于本领域技术人员将是清楚的和/或在本文中被进一步描述。

[0657] 备选地，此类抗IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的天然存在的V_{HH}结构域可从骆驼科动物V_{HH}序列的天然文库获得，例如通过使用IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项(或至少其一个部分、片段、抗原决定簇或表位)，利用一种或多种本身已知的筛选技术来筛选所述文库。此类文库和技术例如被描述在WO 99/37681，WO 01/90190，WO 03/025020和WO 03/035694中。备选地，可使用源自天然V_{HH}文库的改进的合成或半合成的文库，例如通过例如随机突变和/或CDR改组的技术从天然V_{HH}文库获得的V_{HH}文库，如例如WO 00/43507中所描述的。

[0658] 因此，另一方面，本发明涉及用于产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体(或ISV)的方法。一方面，所述方法至少包括下列步骤：

[0659] a)提供纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库;和

[0660] b)就能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和性的纳米抗体(或ISV)序列而言筛选所述纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库;

[0661] 和

[0662] c)分离能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和性的纳米抗体(或ISV)。

[0663] 在所述方法中,所述纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库可以是纳米抗体(或ISV)序列的天然组、集合或文库;纳米抗体(或ISV)序列的合成或半合成的组、集合或文库;和/或经受了亲和力成熟的纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库。

[0664] 在此方法优选的方面,所述纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库可以是纳米抗体(或ISV)序列的免疫组、集合或文库,特别是源自骆驼科动物物种的V_{HH}序列的免疫组、集合或文库,所述骆驼科动物物种经IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或者基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当地免疫接种。在一个具体的方面,所述抗原决定簇可以是细胞外部分,区域,结构域,环或其它细胞外表位。

[0665] 在上述方法中,所述纳米抗体(或ISV)或V_{HH}序列的组、集合或文库可被展示在噬菌体、噬菌粒、核糖体或合适的微生物(例如酵母)上,例如以促进筛选。用于展示和筛选所述纳米抗体(或ISV)序列(的组、集合或文库)的合适的方法、技术和宿主生物体对本领域技术人员而言将是清楚的,例如基于本文中的进一步公开。也参考WO 03/054016以及Hoogenboom在Nature Biotechnology,23,9,1105-1116(2005)中的综述。

[0666] 另一方面,用于产生纳米抗体(或ISV)序列的方法包括至少下列步骤:

[0667] a)提供源自骆驼科动物物种的、表达免疫球蛋白序列的细胞集合或样品;

[0668] b)就下述而言筛选所述细胞集合或样品:(i)表达能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其具有亲和性的免疫球蛋白序列的细胞;和(ii)表达重链抗体的细胞,其中亚步骤(i)和(ii)可基本上作为单一的筛选步骤进行或以任何合适的顺序作为两个单独的筛选步骤进行,从而以提供至少表达能够结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力的重链抗体的至少一种细胞;

[0669] 和

[0670] c)(i)从所述细胞分离存在于所述重链抗体中的V_{HH}序列;或(ii)从所述细胞分离存在于所述重链抗体中的V_{HH}序列的核酸序列,继而表达所述V_{HH}结构域。

[0671] 在根据这方面的方法中,所述细胞集合或样品可例如是B细胞的集合或样品。此外,在此方法中,细胞的样品可以源自骆驼科动物,所述骆驼科动物经IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或者基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当地免疫接种。在一个具体的方面,所述抗原决定簇可以是细胞外部分,区域,结构域,环或其它细胞外表位。

[0672] 上述方法可以任何合适的方式进行,如对于本领域技术人员将是清楚的。参考例如EP 0 542 810,WO 05/19824,WO 04/051268和WO 04/106377。优选使用流式细胞术技术例如FACS来进行步骤b)的筛选。为此,参考例如Lieby等人,Blood,Vol.97,No.12,3820。特

别参考所谓的“Nanoclone™”技术，其被描述于Ablynx N.V.的国际申请WO 06/079372中。

[0673] 另一方面，用于产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列的方法可包括至少下列步骤：

[0674] a)提供编码重链抗体或纳米抗体(或ISV)序列的核酸序列的组、集合或文库；

[0675] b)就编码能够结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力的重链抗体或纳米抗体(或ISV)序列的核酸序列筛选所述核酸序列的组、集合或文库；

[0676] 和

[0677] c)分离所述核酸序列，继而分别表达所述重链抗体中存在的V_{HH}序列或表达所述纳米抗体(或ISV)序列。

[0678] 在此种方法中，编码重链抗体或纳米抗体(或ISV)序列的核酸序列的组、集合或文库可以例如为编码重链抗体或V_{HH}序列的天然组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库；编码纳米抗体(或ISV)序列的合成或半合成组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库；和/或编码经受了亲和力成熟的纳米抗体(或ISV)序列的组、集合或文库的核酸序列的组、集合或文库。

[0679] 在此方法的优选方面中，核酸序列的组、集合或文库可以是编码源自骆驼科动物的重链抗体或V_{HH}序列的免疫组、集合或文库，所述骆驼科动物物种经IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或者基于其或源自其的合适的抗原决定簇(例如其抗原性部分、片段、区域、结构域、环或其它表位)适当地免疫接种。在一个具体的方面，所述抗原决定簇可以是细胞外部分，区域，结构域，环或其它细胞外表位。

[0680] 在上述方法中，被展示在噬菌体，噬菌粒，核糖体或合适的微生物(例如酵母)上，例如以促进筛选。用于展示和筛选氨基酸序列(的组、集合或文库)的合适的方法、技术和宿主生物体对于本领域技术人员将是清楚的，例如基于本文中的进一步公开。还参考WO 03/054016和Hoogenboom在Nature Biotechnology，23，9，1105-1116(2005)中的综述。

[0681] 如对于本领域技术人员将是清楚的，本文中所描述的方法的筛选步骤也可作为选择步骤来进行。因此，本说明书中所使用的术语“筛选”可包含选择、筛选或者选择和/或筛选技术的任何合适的组合。此外，当使用序列的组、集合或文库时，其可含有任何合适数目的序列，例如1，2，3或约5，10，50，100，500，1000，5000，10^4，10^5，10^6，10^7，10^8或更多个序列。

[0682] 此外，上述氨基酸序列的组、集合或文库中的一个或多个或全部序列可通过理性的、或半经验的方法(例如计算机建模技术或者生物静力学或数据挖掘技术)来获得或定义。

[0683] 此外，此种组、集合或文库可包含一个、两个或更多个序列，其为彼此的变体(例如具有经设计的点突变或随机化的位置)，平衡源自各种天然多样化序列(例如免疫文库)或任何其它多样序列来源(如例如Hoogenboom等人，Nat Biotechnol 23:1105，2005and Binz等人，Nat Biotechnol 2005，23:1247中所描述的)的多种序列。这种序列的组、集合或文库可被展示在噬菌体颗粒、核糖体、细菌、酵母细胞、哺乳动物细胞的表面，并被连接至这些载体中编码氨基酸序列的核苷酸序列。这使得此类组、集合或文库能够经受筛选程序以分离所需的本发明的氨基酸序列。更一般地，当序列在合适的宿主或宿主细胞上被展示时，也有可能(且习惯性的)首先从所述宿主或宿主细胞中分离编码所需序列的核苷酸序列，然后通

过在合适的宿主生物体中适当地表达所述核苷酸序列来获得所需的序列。同样地，这可以以本身已知的任何合适的方式进行，如对于本领域技术人员将是清楚的。

[0684] 用于获得针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的V_{HH}序列或纳米抗体(或ISV)序列的另一种技术涉及适当地免疫接种能够表达重链抗体的转基因哺乳动物(即从而产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的免疫应答和/或重链抗体)，从所述转基因哺乳动物获得含有(编码核酸序列的)所述V_{HH}序列或纳米抗体(或ISV)序列的合适的生物学样品(例如血液样品，血清样品或B-细胞的样品)，然后从所述样品开始、使用本身已知的任何合适的技术(例如本文中所描述的任何方法或杂交瘤技术)来产生针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的V_{HH}序列。例如，为此目的，可使用表达重链抗体的小鼠以及WO 02/085945，WO 04/049794和WO 06/008548以及Janssens等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA.20060ct 10;103(41):15130-5中所描述的其它方法和技术。例如，此类表达重链抗体的小鼠能够表达具有任何合适的(单)可变结构域的重链抗体，例如来自天然来源的(单)可变结构域(例如人(单)可变结构域，骆驼科动物(单)可变结构域或鲨鱼(单)可变结构域)，以及例如合成或半合成的(单)可变结构域。

[0685] 本发明还涉及通过上述方法，或备选地通过包括上述方法之一和此外的至少下列步骤的方法获得的V_{HH}序列或纳米抗体(或ISV)序列：确定所述V_{HH}序列或纳米抗体(或ISV)序列的核酸序列或氨基酸序列；以本身已知的方式表达或合成所述V_{HH}序列或纳米抗体(或ISV)序列，例如通过在合适的宿主细胞或宿主生物体中表达或通过化学合成。

[0686] 如本文中所提及的，本发明的特别优选的纳米抗体(或ISV)类别包括下述纳米抗体(或ISV)：其具有相应于天然存在的V_{HH}结构域的氨基酸序列的氨基酸序列，但是其是经“人源化的”，即用人类常规4链抗体V_H结构域中相应位置处存在的一个或多个氨基酸残基(例如上文所示的)替代所述天然存在的V_{HH}序列(特别是框架序列中的)的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基，如WO 08/020079第63页中所进一步描述的并使用其中提及的技术。另一个特别优选的本发明纳米抗体(或ISV)的类别包括下述纳米抗体(或ISV)：其具有相应于天然存在的V_H结构域的氨基酸序列的氨基酸序列，但是其是经“骆驼源化的”，即用重链抗体V_{HH}结构域中相应位置处存在的一个或多个氨基酸残基替代常规4链抗体的天然存在的V_H结构域的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基，如WO 08/020079第63页中所进一步描述的并使用其中提及的技术。

[0687] 从天然存在的V_H序列或优选地V_{HH}序列开始，用于获得本发明的纳米抗体(或ISV)和/或编码其的核酸的其它合适的方法和技术，对于本领域技术人员将是清楚的，并且可例如包括WO 08/00279第64页上所提及的技术。如本文中所提及的，纳米抗体(或ISV)的特征可特别在于在一个或多个框架序列中存在一个或多个“标志残基”(如本文中所定义的)。

[0688] 一般地，免疫球蛋白单可变结构域(特别是V_{HH}序列和经序列优化的免疫球蛋白单可变结构域)的特征可特别在于在一个或多个框架序列中存在一个或多个“标志残基”(如本文中所定义的)(同样如本文中进一步描述的)。因此，一般地，免疫球蛋白单可变结构域可被定义为具有下述(一般性)结构的氨基酸序列

[0689] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0690] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4，并且其中CDR1至CDR3分别指互补决定区1至3。

[0691] 在优选的方面中，本发明提供了包含至少免疫球蛋白单可变结构域的多肽，所述免疫球蛋白单可变结构域是具有下列(一般性)结构的氨基酸序列

[0692] FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4

[0693] 其中FR1至FR4分别是指框架区1至4，并且其中CDR1至CDR3分别指互补决定区1至3，并且其中：

[0694] i)根据Kabat编号的位置11，37，44，45，47，83，84，103，104和108中的至少一个氨基酸残基选自下面表B-2中提及的标志残基；并且其中

[0695] ii)所述氨基酸序列与WO 2009/138519中所示的至少一个免疫球蛋白单可变结构域(见本文中或WO 2009/138519中的SEQ ID NO:1至125)具有至少80％，更优选90％，甚至更优选95％氨基酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度的目的，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基(在序列中用X表示)；并且其中：

[0696] iii)CDR序列一般如本文中进一步定义的(例如，如表(B-2)中提供的CDR1，CDR2和CDR3组合，注意CDR定义是根据Kabat编号系统计算的)。

[0697] 表B-2:VHH中的标志残基

[0698]

位置	人 V_H3	标志残基
11	L，V；主要是 L	L，S，V，M，W，F，T，Q，E，A，R，G，K，Y，N，P，I；优选 L
37	V，I，F；通常是 V	$F^{(1)}$，Y，V，L，A，H，S，I，W，C，N，G，D，T，P，优选 $F^{(1)}$或 Y
$44^{(8)}$	G	$E^{(3)}$，$Q^{(3)}$，$G^{(2)}$，D，A，K，R，L，P，S，V，H，T，N，W，M，I； 优选 $G^{(2)}$，$E^{(3)}$或 $Q^{(3)}$；最优选 $G^{(2)}$或 $Q^{(3)}$.
$45^{(8)}$	L	$L^{(2)}$，$R^{(3)}$，P，H，F，G，Q，S，E，T，Y，C，I，D，V；优选 $L^{(2)}$或 $R^{(3)}$
$47^{(8)}$	W，Y	$F^{(1)}$，$L^{(1)}$或 $W^{(2)}$ G，I，S，A，V，M，R，Y，E，P，T，C，H，K，Q，N，D；优选 $W^{(2)}$，$L^{(1)}$或 $F^{(1)}$
83	R 或 K；通常是 R	R，$K^{(5)}$，T，$E^{(5)}$，Q，N，S，I，V，G，M，L，A，D，Y，H；优选 K 或 R；最优选 K
84	A，T，D；主要是 A	$P^{(5)}$，S，H，L，A，V，I，T，F，D，R，Y，N，Q，G，E；优选 P
103	W	$W^{(4)}$，$R^{(6)}$，G，S，K，A，M，Y，L，F，T，N，V，Q，$P^{(6)}$，E，C；优选 W
104	G	G，A，S，T，D，P，N，E，C，L；优选 G
108	L，M 或 T；主要是 L	Q，$L^{(7)}$，R，P，E，K，S，T，M，A，H；优选 Q 或 $L^{(7)}$

注意：

(1) 特别地但不是唯独地，与位置 43-46 的 KERE 或 KQRE 组合。

(2) 通常作为位置 44-47 处的 GLEW。

(3) 通常作为位置 43-46 的 KERE 或 KQREU，例如位置 43-47 处的 KEREL，KEREF，KQREL，KQREF，KEREG，KQREW 或 KQREG。备选地，序列例如

TERE (例如 TEREL)，TQRE (例如 TQREL)，KECE (例如 KECEL 或 KECER)，KQCE (例如 KQCEL)，RERE (例如 REREG)，RQRE (例如 RQREL，RQREF 或 RQREW)，QERE (例如 QEREG)，QQRE，(例如 QQREW，QQREL 或 QQREF)，KGRE (例如 KGREG)，KDRE (例如 KDREV)也是可能的。一些其它可能但较不优选的序列包括例如 DECKL 和 NVCEL。

[0699]
(4) 具有位置 44-47 的 GLEW 和位置 43-46 的 KERE 或 KQRE。

(5) 通常为天然存在的 V_{HH} 结构域的位置 83-84 的 KP 或 EP。

(6) 特别地但不是唯独地地，与位置 44-47 处的 GLEW 相组合。

(7) 前提是在也在位置 103 处含有 W 的(非人源化) V_{HH} 序列中，当位置 44-47 为 GLEW 时，位置 108 总是 Q。

(8) GLEW 组也在位置 44-47 处含有 GLEW-样序列，例如 GVEW，EPEW，GLER，DQEW，DLEW，GIEW，ELEW，GPEW，EWLP，GPER，GLER 和 ELEW。

[0700] 同样地，此类免疫球蛋白单可变结构域可以任何合适的方式源自任何合适的来源，并且可以例如为天然存在的V_{HH}序列(即来自合适的骆驼科动物物种，例如美洲驼)或者合成或半合成的VH或VL(例如来自人)。此类免疫球蛋白单可变结构域可包括“人源化的”或通过其它方式“经序列优化的”VHH，“骆驼源化”免疫球蛋白序列(特别是骆驼源化重链可变结构域序列，即骆驼源化VH)，以及人VH，人VL，通过技术例如亲和力成熟而改变的骆驼科动物VHH(例如，从合成的、随机的或天然存在的免疫球蛋白序列开始)，CDR接枝，镶合，组合源自不同免疫球蛋白序列的片段，使用重叠引物进行PCR装配，以及本领域技术人员熟知的用于工程化免疫球蛋白序列的类似技术；或前述任意的任何合适的组合，如本文中进一步描述的。

[0701] 在另一个优选的、但非限制性的方面，本发明涉及如上所述的纳米抗体(或ISV)，其中CDR序列与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)中的至少一个氨基酸序列的CDR序列具有至少70％氨基酸同一性，优选至少80％氨基酸同一性，更优选至少90％氨基酸同一性，例如95％氨基酸同一性或更多或甚至基本上100％氨基酸同一性。氨基酸同一性的这种程度可以例如通过确定所述纳米抗体(或ISV)与一个或多个SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的序列之间的氨基酸同一性程度(以本文中所描述的方式)来确定，其中不考虑形成框架区的氨基酸残基。此类纳米抗体(或ISV)可以是如本文中进一步描述的。

[0702] 如本文中已经提及的，本发明的另一个优选的但非限制性的方面涉及具有下述氨基酸序列的纳米抗体(或ISV)：其选自SEQ ID NO:623至693(见表A-1)或选自与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)中的至少一个氨基酸序列具有超过80％，优选超过90％，更优选超过95％，例如99％或更多序列同一性(如本文中所定义的)的氨基酸序列。

[0703] 此外，在上述纳米抗体(或ISV)中：

[0704] i)与SEQ ID NO:623至693(见表A-1))的相应氨基酸序列相比，任何氨基酸取代(当其不是如本文中所定义的人源化取代时)优选为保守性氨基酸取代(如本文中所定义的)；

[0705] 和/或：

[0706] ii)与SEQ ID NO:623至693(见表A-1))的相应氨基酸序列相比，其氨基酸序列优选地仅含有氨基酸取代，或者优选地含有不超过5，优选不超过3，且更优选仅1个或2个氨基

酸缺失或插入；

[0707] 和/或

[0708] iii)CDR可以是介由亲和力成熟衍生的CDR，例如从SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的相应氨基酸序列的CDR开始。

[0709] 优选地，本发明的纳米抗体(或ISV)中的CDR序列和FR序列使得本发明的纳米抗体(或ISV)(以及包含其的本发明的多肽)：

[0710] -以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少、优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少、及更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)(即10^5至10^{12}升/摩尔或更多，优选10^7至10^{12}升/摩尔或更多，及更优选10^8至10^{12}升/摩尔的结合常数(K_A))结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；

[0711] 和/或它们:

[0712] -以$10^2M^{-1}s^{-1}$至约$10^7M^{-1}s^{-1}$、优选$10^3M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$，更优选$10^4M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$，例如$10^5M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$的k_{on}-速率结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项；

[0713] 和/或它们:

[0714] -以$1s^{-1}$($t_{1/2}$=0.69s)至$10^{-6}s^{-1}$(提供$t_{1/2}$为数天的接近不可逆的复合物)、优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的k_{off}速率结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0715] 优选地，存在于本发明的纳米抗体(或ISV)中的CDR序列和FR序列使得本发明的纳米抗体(或ISV)将以少于500nM，优选少于200nM，更优选少于10nM，例如少于500pM的亲和性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0716] 根据本发明的一个非限制性方面，纳米抗体(或ISV)可以是如本文中所定义的，但是前提是与天然存在的人V_H结构域的相应框架区相比(特别是与DP-47的相应框架区相比)，其在至少一个框架区中具有至少“一个氨基酸差异”(如本文中所定义的)。更具体地，根据本发明的一个非限制性方面，纳米抗体(或ISV)可以是如本文中所定义的，但是前提是与天然存在的人V_H结构域的相应框架区相比(特别是与DP-47的相应框架区相比)，其在至少一个标志残基处(包括位置108，103和/或45处的那些)具有至少“一个氨基酸差异”(如本文中所定义的)。通常，纳米抗体(或ISV)与天然存在的V_H结构域在FR2和/或FR4的至少一个中，特别是FR2和/或FR4中的至少一个标志残基处(同样地，包括位置108，103和/或45处的那些)将具有至少一个此种氨基酸差异。

[0717] 此外，本发明的人源化纳米抗体(或ISV)可以是如本文中所定义的，但前提是与天然存在的V_{HH}结构域的相应框架区相比，其在至少一个框架区中具有至少“一个氨基酸差异”(如本文中所定义的)。更具体地，根据本发明的一个非限制性方面，人源化纳米抗体(或ISV)可以是如本文中所定义的，但是前提是与天然存在的V_{HH}结构域的相应框架区相比，其在至少一个标志残基处(包括位置108，103和/或45处的那些)具有至少“一个氨基酸差异”(如本文中所定义的)。通常，人源化纳米抗体(或ISV)与天然存在的V_{HH}结构域在FR2和/或FR4的至少一个中，特别是FR2和/或FR4中的至少一个标志残基处(同样地，包括位置108，103和/或45处的那些)将具有至少一个此种氨基酸差异。

[0718] 如从本文中的公开将是清楚的，使用如本文中所定义的本发明的纳米抗体(或

ISV)的天然或合成的类似物、突变体、变体、等位基因、同源物和直系同源物(在本文中一并称作“类似物”)、特别是SEQ ID NO 623至693(见表A-1)的纳米抗体(或ISV)的类似物也被包括在本发明的范围内。因此,根据本发明的一个方面,术语“本发明的纳米抗体(或ISV)”在其最广泛的意义上也涵盖此种类似物。

[0719] 一般地,与如本文中所定义的本发明的纳米抗体(或ISV)相比,在此种类似物中,一个或多个氨基酸残基被替代、缺失和/或添加。这种取代,插入或缺失可在一个或多个所述框架区和/或一个或多个CDR中进行。当在一个或多个框架区中进行此种取代、插入或缺失时,它们可在一个或多个所述标志残基和/或所述框架残基的一个或多个其它位置进行,虽然在标志残基处的取代、插入或缺失通常是较不优选的(除非这些是如本文中所定义的合适的人源化取代)。

[0720] 作为非限制性实例,取代可例如为保守性取代(如本文中所定义的)和/或氨基酸残基可被天然存在于另一个V_{HH}结构域中相同位置处的另一个氨基酸残基所替代(关于此类取代的某些非限制性实例,见表B-4至B-7),虽然本发明一般不限于此。因此,任何一个或多个下述取代、缺失或插入、或其任意组合都包括在本发明的范围内:所述一个或多个取代、缺失或插入、或其任意组合改善了本发明的纳米抗体(或ISV)的特性或其至少不过多影响所需特性或者本发明的纳米抗体(或ISV)的所需特性的平衡或组合(即其程度使得所述纳米抗体(或ISV)不再适合于其所欲的用途)。基于本文中的公开以及任选地在有限程度的常规实验(其可例如包括引入有限数目的可能的取代以及确定它们对因此获得的纳米抗体(或ISV)的特性的影响)之后,本领域技术人员一般将能够确定和选择合适的取代、缺失或插入,或者其合适的组合。

[0721] 例如,以及取决于用于表达所述纳米抗体(或ISV)或本发明的多肽的宿主生物体,此类缺失和/或取代可被设计为使得去除一个或多个用于翻译后修饰的位点(例如一个或多个糖基化位点),如将在本领域技术人员的能力之内的。备选地,可设计取代或插入从而引入一个或多个用于连接官能团的位点(如本文中所定义的),例如用于允许位点特异性聚乙二醇化(同样如本文中所定义的)。

[0722] 如从上文中表B-4至B-7中给出的关于V_{HH}熵和V_{HH}变化性的数据可看出的,框架区中的某些氨基酸残基比其它的更加保守。一般地,虽然本发明在其最广泛的意义上不限于此,优选在较不保守的位置上进行任何取代、缺失或插入。此外,一般地,相比于氨基酸缺失或插入,氨基酸取代是优选的。

[0723] 所述类似物优选地为其能够以如本文中对于本发明的纳米抗体(或ISV)所定义的亲和性(适当地测量和/或表达为K_D-值(实际或表观),K_A-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地为IC_{50}值,如本文中进一步描述的)结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0724] 所述类似物优选地还使得它们保留所述纳米抗体(或ISV)的有利特性,如本文中所定义的。

[0725] 此外,根据一个优选的方面,所述类似物与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的纳米抗体(或ISV)之一具有至少70%,优选至少80%,更优选至少90%,例如至少95%或99%或更多的序列同一性程度;和/或优选地具有最多20个,优选最多10个,甚至更优选最多5个,例如4,3,2或仅1个氨基酸差异(如本文中所定义的)。

[0726] 此外，所述类似物的框架序列和CDR优选地使得它们与本文中所定义的优选方面一致。更一般地，如本文中所定义的，所述类似物将(a)在位置108处具有Q；和/或(b)在位置45处具有带电的氨基酸或半胱氨酸残基和优选地在位置44处具有E，并且更优选地在位置44处具有E，在位置45处具有R；和/或(c)在位置103处具有P，R或S。

[0727] 本发明的纳米抗体(或ISV)类似物的一个优选的类别包括经人源化的纳米抗体(或ISV)(即与本发明的天然存在的纳米抗体(或ISV)的序列相比)。如本文中所引述的背景技术中所提及的，此类人源化通常包括用人V_H结构域(例如人V_H3结构域)中相同位置处存在的氨基酸残基替代天然存在的V_{HH}序列中的一个或多个氨基酸残基。可能的人源化取代或人源化取代的组合的实例对于本领域技术人员将是清楚的，例如从本文中的表格，从本文所引用的背景技术中提及的可能的人源化取代，和/或从纳米抗体(或ISV)序列与天然存在的人V_H结构域序列之间的比较来看。

[0728] 应选择人源化取代而使得所产生的人源化纳米抗体(或ISV)仍保留如本文中所定义的纳米抗体(或ISV)的有利特性，且更优选地使得它们为如前述段落中对于类似物所描述的。基于本文中的公开以及任选地在有限程度的常规实验(其可例如包括引入有限数目的可能的取代以及确定它们对因此获得的纳米抗体(或ISV)的特性的影响)之后，本领域技术人员一般将能够确定和选择合适的人源化取代或合适的人源化取代的组合。

[0729] 一般地，作为人源化的结果，本发明的纳米抗体(或ISV)可变得更加“人-样”，而仍保留如本文中所定义的本发明的纳米抗体(或ISV)的有利特性。因此，与相应的天然存在的V_{HH}结构域相比，此类人源化纳米抗体(或ISV)可具有若干优势，例如降低的免疫原性。同样地，基于本文中的公开和任选地在有限程度的常规实验之后，本领域技术人员将能够选择人源化取代或人源化取代的合适的组合，其优化或实现一方面由人源化取代所提供的有利特性与另一方面天然存在的V_{HH}结构域的有利特性之间所需或合适的平衡。

[0730] 本发明的纳米抗体(或ISV)可在任何框架残基处、例如一个或多个标志残基(如本文中所定义的)处或一个或多个其它框架残基(即非-标志残基)处或其任何合适的组合处被适当地人源化。对于“P，R，S-103组”或“KERE组”的纳米抗体(或ISV)的一种优选的人源化取代是使Q108成为L108。也可通过Q108至L108的取代使“GLEW类别”的纳米抗体(或ISV)被人源化，条件是至少一个其它标志残基含有骆驼科动物(骆驼源化)取代(如本文中所定义的)。例如，如上文中所提及的，一个特别优选的人源化纳米抗体(或ISV)类别在位置44-47处具有GLEW或GLEW-样序列；在位置103处具有P，R或S(特别是R)，在位置108处具有L。

[0731] 可以本身已知的任何方式提供所述人源化和其它类似物以及编码其的核酸序列，例如使用一个或多个WO 08/020079的第103和104页上所提及技术。

[0732] 此外，除了如本文中所定义的人源化取代之外，本发明的氨基酸序列可包含一个或多个其它/另外的取代。同样地，此类其它/另外的取代某些优选的但非限制性的实例从本文的进一步描述中将变得清楚，并且例如可包括一个或多个下列取代(和优选地基本上由其组成)：

[0733] (a)一个或多个保守的氨基酸取代；和/或

[0734] (b)一个或多个下述取代，其中某个位置处的“骆驼科动物”氨基酸残基被所述位置处存在的不同的“骆驼科动物”氨基酸残基取代，对此参考例如PCT/EP2008/066365的表A-6至A-9(在2009年6月4日公开作为WO 09/068627公开)，其提及了在野生型VHH中每一个

氨基酸位置处存在的各种骆驼科动物残基。此种取代可甚至包括野生型VHH标志位置处存在的另一个氨基酸残基对标志位置处存在的氨基酸残基的合适的取代(参考例如PCT/EP2008/066365的表A-6至A-9);和/或

[0735] (c)一个或多个改进蛋白(其它)特性的取代,例如改进长期稳定性和/或在蛋白存储条件下的特性的取代。这些可例如为且不限于下述取代:防止或减少氧化事件(例如,甲硫氨酸残基的);防止或减少焦谷氨酸盐形成;和/或防止或减少天冬氨酸或天冬酰胺的异构化或脱酰胺作用(例如,DG,DS,NG或NS基序的)。关于此类取代,参考例如国际申请WO 09/095235,其一般性地涉及通过此种取代来稳定化单免疫球蛋白可变结构域的方法,并且还给出了合适的取代的某些具体的实例(见例如第4-5页和10-15页)。此类取代的一个实例可以是用NN基序取代位置82a和82b处的NS基序(参考本申请说明书的表B-6);

[0736] (d)提高在所欲的宿主细胞或宿主生物体中的表达水平和/或与在希望的宿主细胞或宿主生物体中生产/表达相关的其它特性的一个或多个取代。这些可以例如还包括去除用于(不希望的)翻译后修饰的可能的位点和/或以其它方式减少(不希望的)翻译后修饰(例如而不限于,可能的糖基化或磷酸化)的取代,这取决于将用于表达/生产的宿主细胞或宿主生物体;以及还例如去除可能易于发生蛋白裂解切割的位点(再次地,这取决于将使用的宿主细胞或宿主生物体)。

[0737] 人源化和/或经序列优化的本发明的氨基酸序列的某些具体的、但非限制性的实例在图7和SEQ ID NO:760至825中给出,并且这些中的每一个都形成本发明的另一个方面。基于本文中的进一步公开,本领域技术人员将能够提供其它人源化和/或经序列优化的本发明的氨基酸序列。

[0738] 图8和SEQ ID NO:826至837给出了基于本发明的人源化和/或经序列优化的氨基酸序列作为构建块的本发明的多肽的某些优选的、但非限制性的实例,并且这些中的每一个都形成本发明的另外的方面。基于本文中的进一步公开,本领域技术人员将能够提供基于人源化和/或经序列优化的本发明的氨基酸序列的本发明的其它化合物和/或多肽。

[0739] 如其中所提及的,对于本领域技术人员还将是清楚的是,可从人V_H序列(即氨基酸序列或相应的核苷酸序列)(例如人V_H3序列,例如DP-47,DP-51或DP-29)开始,通过引入一个或多个骆驼源化取代(将所述人V_H结构域的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基变为存在于V_{HH}结构域中相应位置处的氨基酸残基)来设计和/或制备本发明的纳米抗体(或ISV)(包括其类似物),从而提供本发明的纳米抗体(或ISV)序列和/或从而赋予纳米抗体(或ISV)或由此获得的序列有利的特性。同样地,这可通过使用前面的段落中所提及的各种方法和技术,利用人V_H结构域的氨基酸序列和/或核苷酸序列作为起始点来一般性地进行。

[0740] 某些优选的,但非限制性的骆驼源化取代可源自表B-4-B-7。还将清楚的是,与在一个或多个其它氨基酸位置处的取代相比,在一个或多个标志残基处的骆驼源化取代一般对所需的特性将具有更大的影响,虽然两者及其任何合适的组合都包括在本发明的范围内。例如,有可能引入已经赋予至少某些所需特性的一个或多个骆驼源化取代,然后引入进一步改进所述特性和/或赋予其它有利特性的其它骆驼源化取代。同样地,基于本文中的公开和任选地在有限程度的常规实验之后(其可例如包括引入有限数目的可能的骆驼源化取代和确定是否获得或改进了纳米抗体(或ISV)的有利特性(即与原始的V_H结构域相比)),本领域技术人员一般将能够确定和选择合适的骆驼源化取代或合适的骆驼源化取代的组合。

[0741] 然而，通常，此类骆驼源化取代优选使得产生下述氨基酸序列：至少(a)在位置108处具有Q；和/或(b)在位置45处具有带电的氨基酸或半胱氨酸残基和优选地在位置44处还具有E，并且更优选地在位置44处具有E，在位置45处具有R；和/或(c)在位置103处具有P，R或S；以及任选地一个或多个其它骆驼源化取代。更优选地，所述骆驼源化取代使得其产生本发明的纳米抗体(或ISV)和/或其类似物(如本文中所定义的)，例如人源化类似物和/或优选地如之前的段落中所定义的类似物。

[0742] 纳米抗体(或ISV)还可通过掺入取代而源自V_H结构域，所述取代在自然界中罕见但在结构上与VH结构域折叠相匹配。例如但不限于，这些取代可包括下列的一个或多个：位置35处的Gly，位置37处的Ser，Val或Thr，位置39处的Ser，Thr，Arg，Lys，His，Asp或Glu，位置45处的Glu或His，位置47处的Trp，Leu，Val，Ala，Thr或Glu，位置50处的S或R。(Barthelemy等人J Biol Chem.2008Feb 8;283(6):3639-54.Epub 2007Nov 28)。

[0743] 还将如从本文中的公开所清楚的，使用如本文中所定义的本发明的纳米抗体(或ISV)的部分或片段、两个或更多个部分或片段的组合、特别是SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的纳米抗体(或ISV)的部分或片段也在本发明的范围内。因此，根据本发明的一个方面，本发明的术语“纳米抗体(或ISV)”在其最广泛的意义上也涵盖这样的部分或片段。

[0744] 通常，本发明的纳米抗体(或ISV)的此类部分或片段(包括其类似物)具有下述氨基酸序列：与相应的全长纳米抗体(或ISV)(或其类似物)的氨基酸序列相比，其中一个或多个N末端的氨基酸残基，一个或多个C末端的氨基酸残基，一个或多个邻接的内部氨基酸残基，或其任意组合缺失和/或被去除了。

[0745] 所述部分或片段优选地为，它们能够以如本文中对于本发明的纳米抗体(或ISV)所定义的亲和性(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观)，K_A-值(实际或表观)，k_{on}-速率和/或k_{off}-速率，或备选地为IC_{50}值，如本文中进一步描述的)结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0746] 任何部分或片段优选地为，其包含本发明的相应全长纳米抗体(或ISV)的氨基酸序列的至少10个邻接的氨基酸残基，优选至少20个邻接的氨基酸残基，更优选至少30个邻接的氨基酸残基，例如至少40个邻接的氨基酸残基。

[0747] 此外，任何部分或片段为，优选地其包含至少一个CDR1，CDR2和/或CDR3或至少其部分(特别是至少CDR3或至少其部分)。更优选地，任何部分或片段为，其包含至少一个CDR(优选地为至少CDR3或其部分)和至少一个其它CDR(即CDR1或CDR2)或至少其部分，它们优选地通过合适的框架序列或至少其部分相连接。更优选地，任何部分或片段为其包含至少一个CDR(优选为至少CDR3或其部分)和两个其余CDR的至少部分，同样地，优选通过合适的框架序列或至少其部分连接。

[0748] 根据另一个特别优选的、但非限制性的方面，此类部分或片段包含至少CDR3，例如本发明的相应全长纳米抗体(或ISV)的FR3，CDR3和FR4，即如例如国际申请WO 03/050531(Lasters等人)中所描述的。

[0749] 如上文中已经提及的，也有可能将两个或更多个此类部分或片段(即来自本发明的相同或不同的纳米抗体(或ISV))相组合，即以提供本发明的纳米抗体(或ISV)的类似物(如本文中所定义的)和/或以提供其其它部分或片段(如本文中所定义的)。例如还有可能将本发明的纳米抗体(或ISV)的一个或多个部分或片段与人V_H结构域的一个或多个部分或

片段相组合。

[0750] 根据一个优选的方面,所述部分或片段与SEQ ID NO:623至693(见表A-1)的纳米抗体之一(或ISV)具有至少50%,优选至少60%,更优选至少70%,甚至更优选至少80%,例如至少90%,95%或99%的序列同一性程度。

[0751] 可提供所述部分和片段、以及编码其的核酸序列,并任选地将其以任何本身已知的方式组合。例如,可如下获得所述部分或片段:将终止密码子插入编码全长的本发明的纳米抗体(或ISV)的核酸中,然后以本身已知的方式(例如如本文中所定义的)表达如此获得的核酸。备选地,可如下获得编码此类部分或片段的核酸:以本身已知的方式适当地限制编码全长的本发明的纳米抗体(或ISV)的核酸或合成此类核酸。还可使用本身已知的用于肽合成的技术来提供所述部分或片段。

[0752] 本发明在其最广泛的意义上还包括本发明的纳米抗体(或ISV)的衍生物。此类衍生物可一般通过修饰(特别是通过化学和/或生物学(例如酶促)修饰)本发明的纳米抗体(或ISV)和/或形成本发明的纳米抗体(或ISV)的一个或多个氨基酸残基而获得。

[0753] 此类修饰的实例、以及能够以此方式修饰的纳米抗体(或ISV)中的氨基酸残基的实例(即在蛋白质主链上但优选在侧链上),可被用于引入此类修饰的方法和技术以及此类修饰的潜在用途和优势对于本领域技术人员将是清楚的。

[0754] 例如,此类修饰可包括将一个或多个官能团、残基或部分引入(例如通过共价连接或以其它合适的方式)本发明的纳米抗体(或ISV)之中或之上,特别是赋予本发明的纳米抗体(或ISV)一种或多种所需特性或功能的一个或多个官能团、残基或部分。此类官能团的实例对于本领域技术人员将是清楚的。

[0755] 例如,此类修饰可包括引入(例如通过共价结合或以任何其它合适的方式)一个或多个下述官能团:其增加本发明的纳米抗体(或ISV)的半衰期、溶解性和/或吸收性,降低本发明的纳米抗体(或ISV)的免疫原性和/或毒性,去除或减弱本发明的纳米抗体(或ISV)的任何不希望的副作用,和/或赋予本发明的纳米抗体(或ISV)和/或多肽其它有利的特性和/或减少不希望的特性;或前述两项或更多项的任意组合。此类官能团和用于引入它们的技术的实例对于本领域技术人员将是清楚的,并且一般可包含上文中本文所引用的一般背景技术中所提及的所有官能团和技术,以及用于修饰药学蛋白(特别是用于修饰抗体或抗体片段(包括ScFv和单结构域抗体))的本身已知的官能团和技术,为此参考例如Remington Pharmaceutical Sciences,16th ed.,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1980)。此类官能团可例如与本发明的纳米抗体(或ISV)直接连接(例如共价地),或任选地通过合适的连接子或间隔子连接,如同样对于本领域技术人员将是清楚的。

[0756] 用于增加药学蛋白的半衰期和/或降低其免疫原性的最广泛使用的技术之一包括连接合适的药学上可接受的聚合物,例如聚乙二醇(PEG)或其衍生物(例如甲氧基聚乙二醇或mPEG)。通常,可使用任何合适形式的聚乙二醇化,例如本领域中用于抗体和抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv)的聚乙二醇化;参考例如Chapman,Nat.Biotechnol.,54,531-545(2002);Veronese和Harris,Adv.Drug Deliv.Rev.54,453-456(2003),Harris和Chess,Nat.Rev.Drug.Discov.,2,(2003)以及WO 04/060965。用于蛋白的聚乙二醇化的各种试剂也是商业上可得的,例如来自Nektar Therapeutics,USA。

[0757] 优选地,可使用定点聚乙二醇化,特别是通过半胱氨酸-残基的(见例如Yang等人,

Protein Engineering,16,10,761-770(2003)。例如,为此目的,可将PEG连接至天然存在于本发明的纳米抗体(或ISV)中的半胱氨酸残基,可修饰本发明的纳米抗体(或ISV)从而适当地引入用于连接PEG的一个或多个半胱氨酸残基,或者将包含用于连接PEG的一个或多个半胱氨酸残基的氨基酸序列与本发明的纳米抗体(或ISV)的N-和/或C-末端相融合,其中均使用本身为本领域技术人员已知的蛋白工程化技术。

[0758] 优选地,对于本发明的纳米抗体(或ISV)和蛋白,所使用的PEG的分子量为超过5000,例如超过10000且少于200000,例如少于100000;例如在20000-80000的范围内。

[0759] 另一种、通常较不优选的修饰包括N-连接或O-连接的糖基化,通常是作为共翻译和/或翻译后修饰的一部分,这取决于用于表达本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽的宿主细胞。

[0760] 另一种修饰可包括引入一个或多个可检测的标记或其它产生信号的基团或部分,这取决于所标记的纳米抗体(或ISV)的所欲用途。用于连接、使用和检测它们的合适的标记和技术对于本领域技术人员将是清楚的,并且例如包括但不限于荧光标记,磷光性标记,化学发光标记,生物发光标记,放射性同位素,金属,金属螯合物,金属阳离子,发色团和酶,例如WO 08/020079第109页上所提及的那些。其它合适的标记对于本领域技术人员将是清楚的,且例如包括可使用NMR或ESR光谱学检测的部分。

[0761] 此类经标记的纳米抗体(或ISV)以及本发明的多肽可例如被用于体外,体内或原位测定中(包括本身已知的免疫测定例如ELISA,RIA,EIA和其它“夹心测定”等),以及体内诊断和成像目的,这取决于所选择的的特定标记。

[0762] 如对于本领域技术人员将是清楚的,另一种修饰可涉及引入螯合基团,例如用于螯合上文所述的金属或金属阳离子之一。合适的螯合基团例如包括但不限于,二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0763] 另一种修饰可包括引入为特定结合对的一部分的官能团,例如生物素-(链霉)抗生物素蛋白结合对。此类官能团可被用于将本发明的纳米抗体(或ISV)连接至结合至所述结合对的另一半的另一蛋白,多肽或化合物,即通过形成结合对。例如,本发明的纳米抗体(或ISV)可与生物素缀合,并被连接至与抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白缀合的另一蛋白,多肽,化合物或载体。例如,此类经缀合的纳米抗体(或ISV)可被用作报告子,例如在其中产生可检测的信号的试剂与抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白相缀合的诊断系统中。此类结合对还可例如被用于将本发明的纳米抗体(或ISV)结合至载体,包括适合用于药学目的的载体。一个非限制性的实例是Cao和Suresh,Journal of Drug Targetting,8,4,257(2000)描述的脂质体制剂。此种结合对也可被用作将治疗活性试剂与本发明的纳米抗体(或ISV)相连。

[0764] 对于某些应用,特别是其中意在杀死表达本发明的纳米抗体(或ISV)所针对的靶标的细胞(例如在癌症的治疗中)或意在减少或减慢此类细胞的生长和/或增殖的那些应用中,本发明的纳米抗体(或ISV)可与毒素或有毒的残基或部分相连。可用于与本发明的纳米抗体(或ISV)相连以提供例如细胞毒性化合物的毒性部分、化合物或残基的实例对于本领域技术人员将是清楚的并且可例如在上文中引述的现有技术和/或本文的进一步描述中找到。一个实例是所谓的ADEPT™技术,其被描述于WO 03/055527中。

[0765] 其它潜在的化学和酶促修饰对于本领域技术人员将是清楚的。此类修饰也可被引

入用于研究目的(例如用于研究功能-活性关系)。参考例如Lundblad和Bradshaw，Biotechnol.Appl.Biochem.,26,143-151(1997)。

[0766] 优选地,所述衍生物为,它们以如本文中对于本发明的纳米抗体(或ISV)所定义的亲和性(适当地被测量和/或表达为K_D-值(实际或表观),K_A-值(实际或表观),k_{on}-速率和/或k_{off}-速率,或备选地为IC_{50}值,如本文中进一步描述的)结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[0767] 如上文所述,本发明还涉及包含至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)或基本上由其组成的或多肽。“基本上由…组成”是指本发明的氨基酸序列与本发明的纳米抗体(或ISV)的氨基酸序列完全相同或其如下对应于本发明的纳米抗体(或ISV)的氨基酸序列:其在所述纳米抗体(或ISV)的氨基酸序列的氨基末端、羧基末端或氨基末端和羧基末端两端添加了有限数目的氨基酸残基(例如1-20个氨基酸残基,例如1-10个氨基酸残基且优选1-6个氨基酸残基,例如1,2,3,4,5或6个氨基酸残基)。

[0768] 所述氨基酸残基可以或可以不改变,变更或以其它方式影响所述纳米抗体(或ISV)的(生物学)特性并且可以或可以不对所述纳米抗体(或ISV)添加其它功能。例如,此类氨基酸残基:

[0769] -可包括N-末端Met残基,例如作为在异源宿主细胞或宿主生物体中表达的结果。

[0770] -可形成指导所述纳米抗体(或ISV)在合成后从宿主细胞分泌的信号序列或前导序列。合适的分泌性前导肽对于本领域技术人员将是清楚的,并且可如本文中进一步描述的。通常,此类前导序列将与所述纳米抗体(或ISV)的N末端连接,虽然本发明在其最广泛的意义上不限于此;

[0771] -可形成允许所述纳米抗体(或ISV)被引向和/或穿透或进入细胞的特定器官、组织、细胞、部分或隔室,和/或允许所述纳米抗体(或ISV)穿透或穿过生物学屏障(例如细胞膜、细胞层例如上皮细胞层、肿瘤包括固体肿瘤或血脑屏障)的序列或信号。此类氨基酸序列的实例对于本领域技术人员将是清楚的并且包括WO 08/020079第112页段落c)中所提及的那些。

[0772] -可形成“标签”,例如允许或促进纳米抗体(或ISV)的纯化的氨基酸序列或残基,例如使用针对所述序列或残基的亲和技术。此后,可去除所述序列或残基(例如通过化学或酶促剪切)以提供所述纳米抗体(或ISV)序列(为了此目的,所述标签可任选地通过可剪切的连接子序列被连接至所述纳米抗体(或ISV)序列或含有可剪切的基序)。此类残基的某些优选的但非限制性的实例是多组氨酸残基,谷胱甘肽残基和myc-标签(见例如WO 06/12282的SEQ ID NO:31)。

[0773] -可以是经官能化和/或可作为用于连接官能团的位点的一个或多个氨基酸残基。合适的氨基酸残基和官能团对本领域技术人员将是清楚的并且包括但不限于本文中关于本发明的纳米抗体(或ISV)的衍生物所提及的氨基酸残基和官能团。

[0774] 根据一个实施方案,本发明的多肽包含选自下述任意的氨基酸序列或由其组成:SEQ ID NO:623至693和826-838(即选自SEQ ID NO 623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,

688,689,690,691,692,693,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837和SEQ ID NO 838),其中所述氨基酸序列可包含至多6个单氨基酸取代、缺失和/或插入并且其中所述多肽优选地特异性结合IL-17A和/或IL-17-F。

[0775] 根据另一个实施方案,本发明的多肽包含选自下述任意的氨基酸序列或由其组成:SEQ ID NO:623至693和826-838(即选自SEQ ID NO 623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837和SEQ ID NO 838),其中所述氨基酸序列可包含至多6个单氨基酸取代、缺失和/或插入,并且其中所述多肽优选地以少于5nM的Kd、最优选以少于50pM的Kd结合IL 17A和/或IL 17-F。

[0776] 根据一个实施方案,本发明的多肽包含选自下述任意的氨基酸序列或由其组成:SEQ ID NO:623至693和826-838(即选自SEQ ID NO 623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837和SEQ ID NO 838),其中所述氨基酸序列可包含至多3个单氨基酸取代、缺失和/或插入,且其中所述多肽优选地特异性结合IL 17A和/或IL 17-F。

[0777] 根据一个实施方案,本发明的多肽包含氨基酸序列SEQ ID NO 836或由其组成,其中所述氨基酸序列可包含至多1,2,3,4,5,6,7,8,9或至多10个单氨基酸取代、缺失和/或插入并且其中所述多肽优选地以少于5nM的Kd且最优选地以少于50pM的Kd特异性结合IL 17A和/或IL 17-F。

[0778] 根据其它实施方案,本发明的多肽包含选自下述中任意的氨基酸序列或由其组成:SEQ ID NO:623至693和826-838(即选自SEQ ID NO 623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837和SEQ ID NO 838),其中所述氨基酸序列可包含至多6个单氨基酸取代,缺失和/或插入并且其中所述多肽优选地以少于5nM的Kd且最优选地以少于50pM的Kd特异性结合SEQ ID NO:839和/或SEQ ID NO:840。

[0779] 根据其它的实施方案,本发明的多肽包含选自下述中任意的氨基酸序列或由其组成:SEQ ID NO:623至693和826-838(即选自SEQ ID NO 623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837和SEQ ID NO 838),其中所述氨基酸序列可包含至多3个单氨基酸取代,缺失和/或插入并且

其中所述多肽优选地以少于5nM的Kd且最优选地以少于50pM的Kd特异性结合SEQ ID NO:839和/或SEQ ID NO:840。

[0780] 还提供了本发明的多肽,其中所述多肽包含

[0781] (i)选自SEQ ID NO:640-649中的任意(即选自SEQ ID NO 640,641,642,643,644,645,646,647,648和649中的任意)的第一氨基酸序列,其特异性结合IL-17F(SEQ ID NO:840)以及IL-17A(SEQ ID NO:839)与IL-17F(SEQ ID NO:840)的异二聚体,但不特异性结合IL-17A(SEQ ID NO:839);和/或

[0782] (ii)选自SEQ ID NO:650-693中的任意(即选自SEQ ID NO 650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693中的任意)的第二氨基酸序列,其特异性结合IL-17A(SEQ ID NO:839)、IL-17F(SEQ ID NO:840)以及IL-17A(SEQ ID NO:839)与IL-17F(SEQ ID NO:840)的异二聚体;

[0783] 其中所述第一和第二氨基酸序列可总共包含至多6个单氨基酸取代、缺失和/或插入;和

[0784] 其中每种情形中的所述特异性结合以少于5nM的Kd发生。

[0785] 根据另一方面,本发明的多肽包含本发明的纳米抗体(或ISV),其特异性结合至少IL-17A(SEQ ID NO:839)的氨基酸L74,Y85和N88。这些结合表位已被显示具有治疗性价值。

[0786] 根据另一方面,本发明的多肽包含本发明的纳米抗体(或ISV),其特异性结合至少IL-17F(SEQ ID NO:840)的氨基酸R47,R73,I86和N89。这些结合表位已被显示具有治疗性价值。

[0787] 当然,所有上述多肽也可被用于、且有效地治疗如本文中所公开的疾病。

[0788] 根据另一方面,本发明的多肽包含本发明的纳米抗体(或ISV),其在其氨基末端、在其羧基末端、或在其氨基末端以及其羧基末端与至少一个其它的氨基酸序列相融合,即从而提供包含所述本发明的纳米抗体(或ISV)和一个或多个其它氨基酸序列的融合蛋白。这样的融合在本文中也将被称作"纳米抗体(或ISV)融合"。

[0789] 所述一个或多个其它氨基酸序列可以是任何合适的和/或所需的氨基酸序列。所述其它氨基酸序列可以或可以不改变、更改或以其它方式影响所述纳米抗体(或ISV)的(生物学)特性,并且可以或可以不向本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽添加其它功能。优选地,所述其它氨基酸序列为:其赋予本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽一个或多个所需的特性或功能。

[0790] 例如,所述其它氨基酸序列还可提供第二结合位点,此结合位点可针对任何希望的蛋白,多肽,抗原,抗原决定簇或表位(包括但不限于与本发明的纳米抗体(或ISV)所针对的相同的蛋白,多肽,抗原,抗原决定簇或表位,或者不同的蛋白,多肽,抗原,抗原决定簇或表位)。

[0791] 此类氨基酸序列的实例对于本领域技术人员将是清楚的,并且可一般性地包括用于基于常规抗体及其片段的肽融合的所有氨基酸序列(包括但不限于ScFv和单结构域抗体)。参考例如Holliger和Hudson的综述,Nature Biotechnology,23,9,1126-1136(2005)。

[0792] 例如,此类氨基酸序列可以是与本发明的纳米抗体(或ISV)本身相比,增加本发明的多肽的半衰期,溶解度,或者吸收;降低其免疫原性或毒性;清除或减弱不希望的副作用,

和/或赋予本发明的多肽其它有利特性和/或减少不希望的其特性的氨基酸序列。此类氨基酸序列的某些非限制性实例为血清蛋白,例如人血清白蛋白(见例如WO 00/27435)或半抗原性分子(例如被循环抗体识别的半抗原,见例如WO 98/22141)。

[0793] 特别地,现有技术中描述了,免疫球蛋白(例如V_H结构域)与血清白蛋白或其片段的连接片段可被用于增加半衰期。参考WO 00/27435和WO 01/077137)。根据本发明,本发明的纳米抗体(或ISV)优选地与血清白蛋白(或其合适的片段)直接连接或通过合适的连接子连接,特别是通过合适的肽连接,从而本发明的多肽可被表达为遗传融合(蛋白)。根据一个特定的方面,本发明的纳米抗体(或ISV)可与至少包含血清白蛋白的结构域III或其部分的血清白蛋白片段连接。参考例如Ablynx N.V的WO 07/112940。

[0794] 备选地,其它氨基酸序列可提供第二结合位点或结合单元,即针对血清蛋白(例如人血清白蛋白或另一种血清蛋白例如IgG)的,从而提供在血清中增加的半衰期。这种氨基酸序列例如包括下文描述的纳米抗体(或ISV),以及WO 91/01743,WO 01/45746和WO 02/076489中描述的小肽和结合蛋白,和WO 03/002609及WO 04/003019中描述的dAb。还参考Harmsen等人,Vaccine,23(41);4926-42,2005,以及EP 0 368 684,和Ablynx N.V.的WO 08/028977,WO 08/043821,WO 08/043822和Ablynx N.V.的美国临时申请(题目为"Peptides capable of binding to serum proteins",Ablynx N.V,2006年12月5日递交)((也见PCT/EP2007/063348)。

[0795] 此类氨基酸序列可特别为针对血清白蛋白(更特别地人血清白蛋白)和/或针对IgG(更特别为人IgG)的。例如,此类氨基酸序列可以是:针对(人)血清白蛋白的氨基酸序列和能够结合(人)血清白蛋白上不涉及血清白蛋白与FcRn的结合的氨基酸残基的氨基酸序列(见例如WO 06/0122787)和/或能够结合血清白蛋白上不形成血清白蛋白的结构域III的一部分的氨基酸残基的氨基酸序列(也见例如WO 06/0122787);具有或能够提供增加的半衰期的氨基酸序列(见例如Ablynx N.V.的WO 08/028977);与来自至少一个哺乳动物物种的血清白蛋白交叉反应的抗人血清白蛋白的氨基酸序列,特别是与至少一个灵长类动物物种(例如而不限于,来自猕猴属的猴(例如,特别是猕猴(Macaca fascicularis)和/或猕猴(Macaca mulatta))及狒狒(Papio ursinus),再次参考WO 08/028977;能够以pH依赖性的方式结合血清白蛋白的氨基酸序列(见例如Ablynx N.V的WO 08/043821,名称为"Amino acid sequences that bind to serum proteins in a manner that is essentially independent of the pH,compounds comprising the same,and uses thereof")和/或为条件性结合体的氨基酸序列(见例如Ablynx N.V.的WO 08/043822,名称为"Amino acid sequences that bind to a desired molecule in a conditional manner")。

[0796] 根据另一方面,所诉一个或多个其它氨基酸序列可包含常规4链抗体(特别是人抗体)和/或重链抗体的一个或多个部分、片段或结构域。例如,虽然通常是较不优选的,本发明的纳米抗体(或ISV)可与常规(优选人)V_H或V_L结构域或V_H或V_L结构域的天然或合成类似物相连接,同样任选地通过连接子序列(包括但不限于其它(单)结构域抗体,例如Ward等人描述的dAb)。

[0797] 所述至少一个纳米抗体(或ISV)也可与一个或多个(优选人)C_H1,C_H2和/或C_H3结构域相连,任选地通过连接子序列。例如,连接至合适的C_H1结构域的纳米抗体(或ISV)能够例如与合适的轻链一起使用,以产生类似于常规Fab片段或$F(ab')_2$片段的抗体片段/结构,但

是其中一个或者(在F(ab')$_2$片段的情形中)一个或两个常规V_H结构域被本发明的纳米抗体(或ISV)替代。此外,两个纳米抗体(或ISV)能够被连接至C_H3结构域(任选地通过连接子)以提供具有增加的体内半衰期的构建体。

[0798] 根据本发明的多肽的一个特定方面,一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)可被连接至(任选地通过合适的连接子或铰链区)一个或多个恒定结构域(例如2或3个可被用作Fc部分的一部分/用于形成Fc部分的恒定结构域),连接至Fc部分和/或至一个或多个赋予本发明的多肽一种或多种效应子功能和/或可赋予结合一个或多个Fc受体的能力的抗体部分、片段或结构域。例如,为此目的而不限于此,所述一个或多个其它氨基酸序列可包含抗体的一个或多个C_H2和/或C_H3结构域,例如来自重链抗体(如本文中所定义的)和更优选地来自常规人4链抗体;和/或可形成Fc区域的(一部分),例如来自IgG(例如来自IgG1,IgG2,IgG3或IgG4),来自IgE或来自另一种人Ig例如IgA,IgD或IgM。例如,WO 94/04678描述了包含骆驼科动物V_{HH}结构域或其人源化衍生物的重链抗体(即纳米抗体(或ISV)),其中所述骆驼科动物的C_H2和/或C_H3结构域被人C_H2和C_H3结构域替代,从而提供由2个各自包含纳米抗体(或ISV)和人C_H2及C_H3结构域(但是没有C_H1结构域)的重链组成的免疫球蛋白,所述免疫球蛋白具有由C_H2和C_H3结构域提供的效应子功能并且所述免疫球蛋白能够没有任何轻链而起作用。能够被适当地连接至本发明的纳米抗体(或ISV)从而提供效应子功能的其它氨基酸序列对于本领域技术人员将是清楚的,并且可基于所需的效应子功能来选择。参考例如WO 04/058820,WO 99/42077,WO 02/056910和WO 05/017148,以及Holliger和Hudson的综述,见上;以及Ablynx N.V.的非预公布的美国临时申请,名称为"Constructs comprising single variable domains and an Fc portion derived from IgE",其递交日为2007年12月4日。与相应的本发明的纳米抗体(或ISV)相比,将本发明的纳米抗体(或ISV)与Fc部分偶联也可产生增加的半衰期。对于某些应用,使用赋予增加的半衰期但没有任何生物学上显著的效应子功能的Fc部分和/或恒定结构域(即C_H2和/或C_H3结构域)也可以是合适的或甚至优选的。包含一个或多个纳米抗体(或ISV)及一个或多个恒定结构域的、具有增加的体内半衰期的其它合适的对于本领域技术人员将是清楚的,并且可例如包含两个连接至C_H3结构域的纳米抗体(或ISV),任选地通过连接子序列。通常,具有增加的半衰期的任何融合蛋白或衍生物将优选地具有超过50kD的分子量,这是肾吸收的阈值。

[0799] 在另一个具体的但非限制性的方面,为了形成本发明的多肽,可将一个或多个本发明的氨基酸序列与具有减少的(或基本上没有)自我缔合成为二聚体的趋势(即与常规4链抗体中天然存在的恒定结构域相比)的天然存在的、合成或半合成的恒定结构域(或其类似物、变体、突变体、部分或片段)连接(任选地通过合适的连接子或铰链区)。此种单体(即非自我缔合性)Fc链变体或其片段对于本领域技术人员将是清楚的。例如,Helm等人,J Biol Chem 1996 271 7494描述了可被用于本发明的多肽链中的单体Fc γ链变体。

[0800] 此外,此类单体Fc链变体优选地为,它们仍能够结合互补或相关的Fc受体(取能(或处于仍适于所欲应用的降低的水平)。备选地,在本发明的此种多肽链中,所述单体Fc链可被用于赋予所述多肽链增加的半衰期,在此情形中所述单体Fc链也可没有或基本上没有效应子功能。

[0801] 本发明的二价/多价,双特异性/多特异性或双互补位的/多互补位的多肽也可被连接至Fc部分,从而提供非预公布的US临时申请US61/005,331(名称为"immunoglobulin

constructs”,2007年12月4日递交)中所描述的那类多肽构建体。

[0802] 其它的氨基酸序列也可形成指导本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽在合成后从宿主细胞分泌的信号序列或前导序列(例如以提供本发明的多肽的前、原或前原形式,这取决于用于表达本发明的多肽的宿主细胞)。

[0803] 其它氨基酸序列也可形成允许本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽被引向和/或穿透或进入细胞的特定器官、组织、细胞、部分或隔室,和/或允许本发明的纳米抗体(或ISV)或多肽穿透或穿过生物学屏障(例如细胞膜、细胞层例如上皮细胞层、肿瘤包括固体肿瘤或血脑屏障)的序列或信号。此类氨基酸序列的实例对于本领域技术人员将是清楚的,并且例如包括但不限于WO 08/020079第118页中所提及的那些。对于某些应用,特别是其中意在杀死表达本发明的纳米抗体(或ISV)所针对的靶标的细胞(例如在癌症的治疗中)或意在减少或减慢此类细胞的生长和/或增殖的那些应用中,本发明的纳米抗体(或ISV)也可与(细胞)毒性蛋白或多肽相连。可用于与本发明的纳米抗体(或ISV)相连以提供例如本发明的细胞毒性多肽的此类毒性蛋白或多肽的实例对于本领域技术人员将是清楚的并且可例如在上文中引述的现有技术和/或本文的进一步描述中找到。一个实例是所谓的ADEPT™技术,其被描述于WO 03/055527中。

[0804] 根据一个优选的但非限制性的方面,所述一个或多个其它氨基酸序列包括至少一个其它的纳米抗体(或ISV),从而提供包含至少两个、例如三个、四个、五个或更多个纳米抗体(或ISV)的本发明的多肽,其中所述纳米抗体(或ISV)可任选地通过一个或多个连接子序列(如本文中所定义的)被连接。如WO 08/020079第119页和第120页所描述的,包含两个或更多个纳米抗体(或ISV)、其中至少一个为本发明的纳米抗体(或ISV)的本发明的多肽在本文中也将被称作本发明的“多价”多肽,并且存在于此种多肽中的纳米抗体(或ISV)在本文中也将被称作是“多价形式”的。例如,本发明的“二价”和“三价”多肽可如WO 08/020079的第119和120页上所描述的。

[0805] 含有至少两个纳米抗体(或ISV)、其中至少一个纳米抗体(或ISV)针对第一抗原(即针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)且至少一个纳米抗体(或ISV)针对第二抗原(即不同于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)本发明的多肽,也将被称为本发明的“多特异性”多肽,且存在于此类多肽中的纳米抗体(或ISV)在本文中也将被称作是“多特异性形式”的。因此,例如,本发明的“双特异性”多肽是包含至少一个针对第一抗原(即IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)的纳米抗体(或ISV)和至少一个针对第二抗原(即不同于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)的其它纳米抗体(或ISV)的多肽,而本发明的“三特异性”多肽是包含至少一个针对第一抗原(即IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项)的纳米抗体(或ISV),至少一个针对第二抗原(即不同于IL-17A,IL-17F和/或IL- 17A/F(包括其组合)中的任意项)的其它纳米抗体(或ISV)和至少一个针对第三抗原(即不同于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和所述第二抗原)的另外的纳米抗体(或ISV)的多肽。

[0806] 因此,在其最简单的形式中,本发明的双特异性多肽是本发明的二价多肽(如本文中所定义的),其包含针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的第一纳米抗体(或ISV),和针对第二抗原的第二纳米抗体(或ISV),其中所述第一和第二纳米抗

体(或ISV)可任选地通过连接子序列(如本文中所定义的)相连;而本发明的三特异性多肽在其最简单的形式中为本发明的三价多肽(如本文中所定义的),其包含针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的第一纳米抗体(或ISV),针对第二抗原的第二纳米抗体(或ISV)和针对第三抗原的第三纳米抗体(或ISV),其中所述第一、第二和第三纳米抗体(或ISV)可任选地通过一个或多个、特别是一个和多个、特别是两个连接子序列。

[0807] 然而,如从上文的说明书中将是清楚的,本发明在下列意义上不限于此:发明的多特异性本多肽可包含至少一个针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项纳米抗体(或ISV),以及任何数目的针对一个或多个不同于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原的纳米抗体(或ISV)。

[0808] 此外,虽然本发明的范围内也包括各种纳米抗体(或ISV)在本发明的多肽中的特定顺序或排布可能对最终本发明的多肽的特性(包括但不限于对于IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项或针对所述一个或多个其它抗原的亲和性、特异性或亲合力)有一些影响,所述顺序或排布通常不是关键性的并且可由本领域技术人员适当地选择,任选地基于本文中的公开在某些有限的常规实验之后。因此,当提及本发明的具体多价或多特异性多肽时,应注意这包括相关纳米抗体(或ISV)的任何顺序或排布),除非明确地另行指出。

[0809] 最后,还在本发明的范围内的是本发明的多肽含有两个或更多个纳米抗体(或ISV)以及一个或多个其它氨基酸序列(如本文中所提及的)。

[0810] 对于含有一个或多个V_{HH}结构域的多价和多特异性多肽及其制备,也参考Conrath等人,J.Biol.Chem.,Vol.276,10.7346-7350,2001;Muyldermans,Molecular Biotechnology 74(2001),277-302中的综述;以及例如WO 96/34103和WO 99/23221。可在Ablynx N.V.的申请(在本文中引用)中找到某些特定的本发明的多特异性和/或多价多肽的一些其它实例。

[0811] 本发明的多特异性多肽的一个优选的但非限制性的实例包含至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)以及至少一个提供增加的半衰期的纳米抗体(或ISV)。此类纳米抗体(或ISV)可以例如是针对血清蛋白(例如人血清蛋白,例如人血清白蛋白)、甲状腺素结合蛋白、(人)转铁蛋白、纤维蛋白原、免疫球蛋白例如IgG,IgE或IgM、或者是针对WO 04/003019中所列的血清蛋白之一的纳米抗体(或ISV)。在这些中,特别优选的是能够结合血清白蛋白(特别是人血清白蛋白)或IgG(特别是人IgG,见例如Muyldermans(见上)的综述中所描述的纳米抗体(或ISV)VH-1)的纳米抗体(或ISV)(虽然例如,对于小鼠或灵长类动物中的实验,可使用分别针对小鼠血清白蛋白(MSA)或来自所述灵长类动物的血清白蛋白或者分别与之交叉反应的纳米抗体(或ISV),然而,对于药学应用,针对人血清白蛋白或人IgG的纳米抗体(或ISV)将通常是优选的)。提供增加的半衰期且可被用于本发明的多肽中的纳米抗体(或ISV)包括WO 04/041865、WO 06/122787和Ablynx N.V.的其它专利申请中所描述的针对血清白蛋白的纳米抗体(或ISV),例如上文中所提及的那些。

[0812] 例如,用于本发明的提供增加的半衰期的某些优选的纳米抗体(或ISV)包括能够结合(人)血清白蛋白上不涉及血清白蛋白与FcRn的结合的氨基酸残基的纳米抗体(或ISV)(见例如WO 06/0122787);能够结合血清白蛋白上不形成血清白蛋白的结构域III的一部分的氨基酸残基的纳米抗体(或ISV)(也见例如WO 06/0122787);具有或能够提供增加的半衰

期的纳米抗体(或ISV)(见例如本文中所提及的Ablynx N.V. 的WO 08/028977);与来自至少一个哺乳动物物种的血清白蛋白交叉反应的抗人血清白蛋白的纳米抗体(或ISV),特别是与至少一个灵长类动物物种(例如而不限于,来自猕猴属的猴(例如,特别是猕猴(Macaca fascicularis)和/或猕猴(Macaca mulatta))及狒狒(Papio ursinus)(见例如Ablynx N.V的WO 08/028977);能够以pH依赖性的方式结合血清白蛋白的纳米抗体(或ISV)(见例如本文中所提及的Ablynx N.V的WO 2008/043821)和/或为条件性结合体的纳米抗体(或ISV)(见例如Ablynx N.V.的WO 08/043822)。

[0813] 提供增加的半衰期且可被用于本发明的多肽中的某些特别优选的纳米抗体(或ISV)包括WO 06/122787中公开的纳米抗体(或ISV)ALB-1至ALB-10(见表II和III),其中ALB-8(WO 06/122787中的SEQ ID NO:62)是特别优选的。

[0814] 根据本发明的具体但非限制性的方面,除了一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)外,本发明的多肽含有至少一个抗人血清白蛋白的纳米抗体(或ISV)。

[0815] 一般地,与相应的本发明的纳米抗体(或ISV)本身的半衰期相比,含有一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)的具有增加的半衰期的任何本发明的多肽,以及具有增加的半衰期的本发明的纳米抗体(或ISV)或此类多肽的任何衍生物,优选地具有至少1.5倍,优选地至少2倍,例如至少5倍,例如至少10倍或超过20倍的更长的半衰期。例如,与相应的本发明的纳米抗体(或ISV)本身相比,具有增加的半衰期的此种衍生物或多肽可具有以超过1小时,优选超过2小时,更优选超过6小时,例如超过12小时,或甚至超过24,48或72小时增加的半衰期。

[0816] 在本发明的优选的但非限制性的方面,此类衍生物或多肽可显示出在人中至少约12小时,优选至少24小时,更优选至少48小时,甚至更优选至少72小时或更长的血清半衰期。例如,此类衍生物或多肽可具有至少5天(例如5至10天),优选地至少9天(例如约9至14天),更优选地至少约10天(例如约10至15天),或至少约11天(例如约11至16天),更优选地至少约12天(例如约12至18天或更长),或超过14天(例如约14至19天)的半衰期。

[0817] 根据本发明的一个方面,所述多肽能够结合一个或多个能够增加所述多肽的体内半衰期的分子。通过结合至抵抗降解和/或清除或隔离的分子,本发明的多肽在体内被稳定化并且其半衰期被增加。通常,这种分子是天然存在的蛋白,其本身具有长的体内半衰期。本发明的多特异性多肽的另一个优选的但非限制性的实例包含至少一个本发明的纳米抗体(或ISV)和至少一个将本发明的多肽引向、和/或允许本发明的多肽穿透或进入细胞的特定器官、组织、细胞、部分或隔室,和/或允许所本发明的多肽穿透或穿过生物学屏障(例如细胞膜、细胞层例如上皮细胞层、肿瘤包括固体肿瘤或血脑屏障)的纳米抗体(或ISV)。此类纳米抗体(或ISV)的实例包括针对特定细胞表面蛋白、所欲器官、组织或细胞的标志物或表位(例如与肿瘤细胞相关的细胞表面标志物)的纳米抗体(或ISV),以及WO 02/057445和WO 06/040153中描述的单-结构域脑靶向抗体片段,其中FC44(WO 06/040153的SEQ ID NO:189)和FC5(WO 06/040154的SEQ ID NO:190)是优选的实例。在本发明的多肽中,所述一个或多个纳米抗体(或ISV)和所述一个或多个多肽可彼此直接连接(如例如WO 99/23221中所描述的)和/或可通过一个或多个合适的间隔子或连接子彼此连接,或其任何组合。

[0818] 用于多价和多特异性多肽中的合适的间隔子或连接子对于本领域技术人员将是清楚的,且可一般性地为本领域中用于连接氨基酸序列的任何连接子或间隔子。优选地,所

述连接子或间隔子适合用于构建意欲用于药学应用的蛋白或多肽。某些特别优选的间隔子包括本领域中用于连接抗体片段或抗体结构域的间隔子和连接子这些包括上文所述的一般性背景技术中所提及的连接子，以及例如本领域中用于构建双体抗体或ScFv片段的连接子(然而，在这方面应注意，虽然在双体抗体和ScFv片段中，所使用的连接子序列应具有允许相关V_H和V_L结构域集合以形成完整的抗原-结合位点的长度、柔性程度和其它特性，对于用于本发明的多肽中的连接子的长度或柔性没有特定的限制，因为每个纳米抗体(或ISV)本身形成完整的抗原-结合位点)。例如，连接子可以是合适的氨基酸序列，特别是1至50，优选1至30，例如1至10个氨基酸残基的氨基酸序列。此类氨基酸序列的某些优选的实例包括gly-ser连接子，例如类型$(gly_xser_y)_z$，例如(例如$(gly_4ser)_3$或$(gly_3ser_2)_3$，如WO 99/42077中所描述的，以及本文中所提及的Ablynx的申请(见例如WO 06/040153和WO 06/122825)中所描述的GS30，GS15，GS9和GS7连接子，以及铰链-样区域，例如天然存在的重链抗体的铰链区域或类似序列(例如WO 94/04678中所描述的)。某些其它特别优选的连接子为聚丙氨酸(例如AAA)，以及连接子GS30(WO 06/122825中的SEQ ID NO:85)和GS9(WO 06/122825中的SEQ ID NO:84)。其它合适的连接子一般包括有机化合物或聚合物，特别是合适用于药用蛋白中的那些。例如，聚乙二醇部分被用于连接抗体结构域，见例如WO 04/081026。包含在本发明的范围内的是所使用的连接子的长度、柔性程度和/或其它特性(虽然不是关键的，如对于用于ScFv片段中的连接子通常而言的)对最终本发明的多肽的性质可具有某些影响，包括但不限于对于IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项，或对于一个或多个其它抗原的亲和性、特异性或亲合力。基于本文中的公开，本领域技术人员将能够确定用于本发明的特定多肽的最优连接子，任选地在某些有限的常规实验之后。例如，在本发明的多价多肽包含针对多聚体抗原(例如多聚体受体或其它蛋白)的纳米抗体(或ISV)，连接子的长度和柔性优选地使得其允许所述多肽中存在的每个本发明的纳米抗体(或ISV)结合所述多聚体的每个亚基上的抗原决定簇。类似地，在包含针对相同抗原上两个或更多个不同抗原决定簇(例如针对抗原上不同的表位和/或针对多聚体受体、通道或蛋白的不同亚基)的纳米抗体(或ISV)的本发明的多特异性多肽中，连接子的长度和柔性优选使得其允许每个纳米抗体(或ISV)结合其所欲的抗原决定簇。同样地，基于本文中的公开，本领域技术人员将能够确定(任选地在某些有限的常规实验之后)用于本发明的具体多肽的最优连接子。也在本发明的范围内的是，所使用的连接子赋予本发明的多肽一种或多种其它有利的特性或功能，和/或提供一个或多个位点用于衍生物和/或连接官能团的形成(例如如本文中对于本发明的纳米抗体(或ISV)的衍生物所定义的)。例如，含有一个或多个带电氨基酸残基的连接子(见国际申请WO 08/020079第48页的表A-2)能够提供提高的亲水特性，而形成或含有小表位或标签的连接子可被用于检测、鉴别和/或纯化的目的。同样地，基于本文中的公开，本领域技术人员将能够确定(任选地在某些有限的常规实验之后)用于本发明的具体多肽的最优连接子。最后，当在本发明的多肽中使用两个或更多个连接子时，这些连接子可以是相同或不同的。同样地，基于本文中的公开，本领域技术人员将能够确定(任选地在某些有限的常规实验之后)用于本发明的具体多肽的最优连接子。通常，为了容易的表达和生产，本发明的多肽将是线性多肽。然而，本发明在其最广泛的意义上不限于此。例如，当本发明的多肽包含三个或更多个纳米抗体(或ISV)时，有可能通过使用具有三个或更多个“臂”的连接子将它们连接起来，其中每个“臂”被连接至纳米抗体(或ISV)，从而提供“星形”

构建体。也有可能的是(虽然通常是较不优选的)使用环形构建体。本发明还包括本发明的多肽的衍生物,其可以基本上类似于本发明的纳米抗体(或ISV)的衍生物,即如本文中所定义的。本发明还包括“基本上”由本发明的多肽组成的蛋白或多肽(其中用语“基本上由…组成”具有与上文中所示的基本上相同的含义)。

[0819] 根据本发明的一个方面,本发明的多肽为基本上分离的形式,如本文中所定义的。本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽和核酸可以本身已知的方式制备,如从本文中的进一步描述而对于本领域技术人员将是清楚的。例如,本发明的纳米抗体(或ISV)和多肽可以任何对于制备抗体特别是对于制备抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv片段)而言本身已知的方式被制备。用于制备所述氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽和核酸的某些优选的但非限制性的方法包括本文中描述的方法和技术。

[0820] 如对于本领域技术人员将是清楚的,用于制备本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和/或多肽的一种特别有用的方法一般包括下列步骤:

[0821] i)在合适的宿主细胞或宿主生物体(在本文中也称作“本发明的宿主”)中或另一个合适的表达系统中表达编码本发明的所述氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或本发明的多肽的核酸(在本文中也称作“本发明的核酸”),任选地继以:

[0822] ii)分离和/或纯化因此获得的所述本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽。

[0823] 特别地,此类方法可包括下列步骤:

[0824] i)在使得本发明的所述宿主表达和/或产生至少一种本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)和/或多肽的条件下培养和/或维持本发明的宿主;任选地继以:

[0825] ii)分离和/或纯化因此获得的所述本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽。

[0826] 本发明的核酸可以是单或双链DNA或RNA的形式,且优选为双链DNA的形式。例如,本发明的核苷酸序列可以是基因组DNA,cDNA或合成的DNA(例如具有被特异调适而用于在所欲宿主细胞或宿主生物体中表达的密码子使用的DNA)。根据本发明的一个方面,本发明的核酸为基本上分离的形式,如本文中所定义的。本发明的核酸也可以是载体、例如质粒、粘粒或YAC的形式,存在于其中和/或为其一部分,其同样可以是基本上分离的形式。基于本文中给出的关于本发明的多肽的氨基酸序列的信息,可以本身已知的方式制备和/或获得本发明的核酸,和/或可从合适的天然来源分离本发明的核酸。为了提供类似物,可使编码天然存在的V_{HH}结构域的核苷酸序列经受例如定点诱变,从而提供编码所述类似物的本发明的核酸。另外,如对于本领域技术人员将是清楚的,为了制备本发明的核酸,也可以任何合适的方式将数个核苷酸序列(例如至少一个编码纳米抗体(或ISV)的核苷酸序列和例如编码一个或多个连接子的核酸)连接在一起。用于产生本发明的核酸的技术对于本领域技术人员将是清楚的且可例如包括但不限于,自动化DNA合成;定点诱变;组合两个或更多个天然存在和/或合成的序列(或两个或更多个其部分),引入引起截短的表达产物的表达的突变;引入一个或多个限制性位点(例如以产生可容易地使用合适的限制性酶来消化和/或连接的盒和/或区域),和/或使用一个或多个“错配”引物、利用例如IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的天然存在的形式的序列作为模板、介由PCR反应引入突变。这些和其它技术对于本领域技术人员而言将是清楚的,同样参考上文提及的标准手册,

例如Sambrook等人和Ausubel等人的，以及下文中的实施例。本发明的核酸也可以是遗传构建体的形式，存在于其中和/或为其一部分，如对于本领域技术人员将是清楚的和如WO 08/020079(在本文中通过引用而并入)的第131-134页上所描述的。此类遗传构建体通常包含至少一个本发明的核酸，其任选地被连接至一个或多个本身已知的遗传构建体元件，例如一个或多个合适的调控元件(例如合适的启动子，增强子，终止子等)和本文中所述的遗传构建体的其它元件。此类包含至少一个本发明的核酸的遗传构建体在本文中也将被称为“本发明的遗传构建体”。本发明的遗传构建体可以是DNA或RNA，且优选为双链DNA。本发明的遗传构建体也可以是适合用于转化所欲宿主细胞或宿主生物体的形式，适合用于整合到所欲宿主细胞的基因组DNA中的形式或适合在所欲的宿主生物体中独立复制、维持和/或遗传的形式。例如，本发明的遗传构建体可以是载体的形式，例如质粒、粘粒、YAC、病毒载体或转座子。特别地，所述载体可以是表达载体，即可提供体外和/或体内表达的载体(例如在合适的宿主细胞、宿主生物体和/或表达系统中)。

[0827] 在优选但非限制性的方面，本发明的遗传构建体包括

[0828] i)至少一个本发明的核酸；可操作地连接至

[0829] ii)一个或多个调控元件，例如启动子以及任选地合适的终止子；

[0830] 和任选地还有

[0831] iii)一个或多个本身已知的遗传构建体的其它元件；

[0832] 其中术语“可操作地连接”和“可操作地相连”具有WO 08/020079第131-134页上所给出的含义；并且其中“调控元件”、“启动子”、“终止子”和“其它元件”为如WO 08/020079的第131-134页上所描述的；并且其中所述遗传构建体可进一步如WO 08/020079的第131-134页上所描述的。

[0833] 本发明的核酸和/或本发明的遗传构建体可被用于转化宿主细胞或宿主生物体，即用于表达和/或产生本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽。合适的宿主或宿主细胞对于本领域技术人员将是清楚的，并且可例如为任何合适的真菌、原核或真核细胞或细胞系或者任何合适的真菌、原核或真核生物体，例如WO 08/020079的第134和135页上所描述的那些；以及所有本身已知的用于表达和产生抗体和抗体片段(包括但不限于(单)结构域抗体和ScFv片段)其它宿主或宿主细胞，其对于本领域技术人员将是清楚的。也参考上文中引述的一般性背景技术，以及例如WO 94/29457；WO 96/34103；WO 99/42077；Frenken等人，(1998)，见上；Riechmann和Muyldermans，(1999)，见上；van der Linden，(2000)，见上；Thomassen等人，(2002)，见上；Joosten等人，(2003)，见上；Joosten等人，(2005)，见上；以及本文中引述的其它参考文献。

[0834] 本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽也可被引入和表达在多细胞生物体的一种或多种细胞、组织或器官中，例如为了预防和/或治疗的目的(例如作为基因疗法)，如在WO 08/020079的135和136页上所进一步描述的以及进一步参考WO 08/020079。

[0835] 关于在细胞中表达纳米抗体(或ISV)，它们也可被表达为所谓的“胞内体”，如例如WO 94/02610，WO 95/22618和US-A-7004940；WO 03/014960；Cattaneo，A.&Biocca，S.(1997)Intracellular Antibodies:Development and Applications.Landes和Springer-Verlag；以及Kontermann，Methods 34，(2004)，163-170中所描述的。

[0836] 本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽也可例如被引入转基因动物的乳

中，例如兔、牛、山羊或绵羊的乳中(见例如US-A-6,741,957,US-A-6,304,489和US-A-6,849,992关于将转基因引入哺乳动物中的一般性技术)，被引入植物或植物的部分中包括但不限于它们的叶子、化、果实、种子、根或块茎中(例如在烟草、玉米、大豆或苜蓿中)或在例如Bombix mori蚕的蛹中。

[0837] 此外，本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽还可被表达和/或产生在无细胞的表达系统中，且此类系统的合适的实例对于本领域技术人员将是清楚的。某些优选的、但非限制性的实例包括在小麦胚芽系统中；兔网织红细胞裂解物中；或大肠杆菌Zubay系统中表达。

[0838] 如上文所提及的，使用纳米抗体(或ISV)的优势之一是可通过在合适的细菌系统中表达而制备基于其的多肽，并且合适的细菌表达系统、载体、宿主细胞、调控元件等对于本领域技术人员将是清楚的，例如从上文所引述的参考文献中。然而，应注意，本发明在其最广泛的意义上不限于在细菌系统中表达。

[0839] 优选地，在本发明中，使用(体内或体外)表达系统(例如细菌表达系统)，其以适合于药用的形式提供本发明的多肽，并且此类表达系统同样对于本领域技术人员将是清楚的。如对于本领域技术人员也将是清楚的，可使用用于肽合成的技术来制备本发明的适合于药用的多肽。

[0840] 对于在工业规模上生产，用于(工业)生产纳米抗体(或ISV)或含有纳米抗体(或ISV)的蛋白治疗剂的优选异源宿主包括适合用于大规模表达/生产/发酵、特别是大规模药学(即GMP级)表达/生产/发酵的大肠杆菌、毕赤酵母，酿酒酵母的菌株。此类菌株的合适的实例对于本领域技术人员将是清楚的。此类菌株和生产/表达系统也可从公司例如Biovitrum(Uppsala，瑞典)获得。

[0841] 备选地，可使用哺乳动物细胞系、特别是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞来进行大规模表达/生产/发酵、特别是大规模药学表达/生产/发酵。同样地，此类生产/表达系统也可从上文中提及的某些公司获得。选择具体的表达系统将部分取决于对于某些翻译后修饰(更特别的糖基化)的要求。产生希望或要求糖基化的含有纳米抗体(或ISV)的重组蛋白将使得必需使用具有具有使经表达的蛋白糖基化的能力的哺乳动物表达宿主。在这方面，对本领域技术人员将是清楚的是，所获得的糖基化模式(即附加的残基的种类、数目和位置)将取决于用于表达的细胞或细胞系。优选地，使用人细胞或细胞系(即产生基本上具有人糖基化模式的蛋白)或使用另一种哺乳动物细胞系，其能够提供基本上和/或功能上与人糖基化相同或至少模拟人糖基化的糖基化模式。一般地，原核宿主例如大肠杆菌不具有使蛋白糖基化的能力，而使用低等真核生物例如酵母通常产生不同于人糖基化的糖基化模式。然而，应理解的是所有前述宿主细胞和表达系统均可被用于本发明，取决于待获得的所需氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽。因此，根据本发明的一个非限制性方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是经糖基化的。根据本发明的另一个非限制性方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是非糖基化的。根据本发明的一个优选的但非限制性的方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是在细菌细胞中产生的，特别是适于大规模药学生产的细菌细胞，例如上文提及的菌株的细胞。根据本发明的另一个优选的，但非限制性的方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是在酵母细胞中产生的，特别是适于大规模药学生产的酵母细胞，例如上文提及的物种的细胞。根据本发明的另

一个优选的，但非限制性的方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是在哺乳动物细胞中产生的，特别是人细胞或人细胞系的细胞，更特别地是适于大规模药学生产的人细胞或人细胞系的细胞，例如上文中所提及的细胞系。如WO 08/020079的138和139页上所进一步描述的，当利用在宿主细胞中表达来产生本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽时，可如下产生所述本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽：细胞内地(例如在胞质中，周质中或包涵体中)产生然后从宿主细胞中分离并任选地进一步纯化；或者可细胞外地(例如在培养所述宿主细胞的培养基中) 产生然后从所述培养基中分离并任选地进一步纯化。因此，根据本发明的一个非限制性方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是经细胞内产生并从宿主细胞(特别是细菌细胞或细菌细胞的包涵体)中分离的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽。根据本发明的另一个非限制性的方面，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽是经细胞外产生并从培养所述宿主细胞的培养基中分离的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽。用于这些宿主细胞的某些优选的，但非限制性的启动子包括WO 08/020079的139和140页上提及的那些。用于这些宿主细胞的某些优选的，但非限制性的分泌序列包括WO 08/020079的第140页上提及的那些。用于转化本发明的宿主或宿主细胞的合适的技术对于本领域技术人员将是清楚的并且可取决于所欲的宿主细胞/宿主生物体和将使用的遗传构建体。同样参考上文中提及的手册和专利申请。转化之后，可进行检测和选择被本发明的核苷酸序列/遗传构建体成功转化的那些宿主细胞或宿主生物体的步骤。这可以是例如基于存在于本发明的遗传构建体中的选择性标记物的选择步骤或包括检测本发明的氨基酸序列的步骤，例如使用特定的抗体。经转化的宿主细胞(其可以是稳定细胞系的形式或作为稳定细胞系)或宿主生物体(其可以是稳定的突变体系或株的形式)形成本发明的其它方面。优选地，这些宿主细胞或宿主生物体为，它们表达、或(至少)能够表达(例如在合适的条件下)本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽(在宿主生物体的情形中：在其至少一种细胞、部分、组织或器官中)。本发明还包括本发明的所述宿主细胞或宿主生物体的其它代、后代和/或子代，其可例如通过细胞分裂或通过有性或无性繁殖获得。为了产生/获得本发明的氨基酸序列的表达，一般可在表达/产生本发明的(所需的)氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽的条件下保存、维持和/或培养所述经转化的宿主细胞或经转化的宿主生物体。合适的条件对于本领域技术人员将是清楚的并且通常将取决于所使用的宿主细胞/宿主生物体，以及控制本发明的(相关)核苷酸序列表达的调控元件。同样地，参考上文中在本发明的遗传构建体的段落中所提及的手册和专利申请。一般地，合适的条件可包括使用合适的培养基，存在合适的食物源和/或合适的营养，使用合适的温度，以及任选地存在合适的诱导因子或化合物(例如当本发明的核苷酸序列在可诱导的启动子的控制之下时)；所有这些都可由本领域技术人员来选择。同样地，在此种条件下，本发明的氨基酸序列可以构成性的方式、瞬时方式表达或仅在被恰当恰当诱导时表达。

[0842] 对于本领域技术人员还将是清楚的是，本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽可(首先)以不成熟的形式(如上文中所提及的)产生，然后可使其经受翻译后修饰，这取决于所使用的宿主细胞/宿主生物体。此外，本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽可被糖基化，这同样取决于所使用的宿主细胞/宿主生物体。然后可从所述宿主细胞/宿主生物体和/或培养所述宿主细胞或宿主生物体的培养基中分离本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽，其中使用本身已知的蛋白分离和/或纯化技术，例如(预备性的)色

谱法和/或电泳技术,差异沉淀技术,亲和性技术(例如使用与本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽融合的特定的可剪切氨基酸序列)和/或预备性免疫技术(即使用针对待分离的氨基酸序列的抗体)。一般地,对于药用,本发明的多肽可被配制为药物制备物或组合物,其包含至少一个本发明的多肽和至少一个药学可接受的载体,稀释剂或赋形剂和/或佐剂,以及任选地一种或多种其它有药学活性的多肽和/或化合物。作为非限制性的实例,此类制剂可以是适于下列的形式:口腔施用,肠胃外施用(例如通过静脉内、肌内或皮下注射或静脉内输注),局部施用,通过吸入、皮肤贴、移植物、栓剂施用等。此类合适的施用形式(可以是固体、半固体或液体,取决于施用的方式)以及用于其制备的方法和载体对于本领域技术人员将是清楚的,并在本文中进一步描述。因此,在其它的方面,本发明涉及药物组合物,其含有至少一种本发明的氨基酸,至少一种本发明的纳米抗体(或ISV)或至少一种本发明的多肽和至少一种合适的载体、稀释剂或赋形剂(即适于药用),以及任选地一种或多种其它的活性物质。一般地,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽可以任何本身已知的合适的方式被配制和施用,对其参考例如上文所引述的一般性背景技术(特别是WO 04/041862,WO 04/041863,WO 04/041865,WO 04/041867和WO 08/020079)以及标准的手册,例如Remington Pharmaceutical Sciences,18th Ed.,Mack Publishing Company,USA (1990),Remington,the Science and Practice of Pharmacy,21th Edition,Lippincott Williams和Wilkins(2005);或Handbook of Therapeutic Antibodies(S.Dubel,Ed.),Wiley,Weinheim,2007(见例如第252-255页)。例如,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽可以以本身已知的用于常规抗体和抗体片段(包括ScFv和双体抗体)及其它药学活性蛋白的任何方式被配制和施用。用于制备其的此类制剂和方法对于本领域技术人员将是清楚的,并且例如包括适于肠胃外施用(例如静脉内,腹膜内,皮下,肌内,管腔内,动脉内或鞘内施用)或适于局部(即透皮或皮内)施用的制备物。用于肠胃外施用的制备物可例如是适于输注或注射的无菌溶液、悬剂、分散剂或乳剂。用于此类制备物的合适的载体或稀释剂例如包括而不限于WO 08/020079的第143页上提及的那些。通常,水性溶液或悬剂将是优选的。还可使用递送的基因治疗方法施用本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽。见例如美国专利号5,399,346,以其全部通过引用而并入。使用递送的基因治疗方法,可用组织特异性启动子进一步转染用编码本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽的基因转染的原代细胞以靶向特定的器官、组织、移植物、肿瘤或细胞,并且还可以信号和稳定化序列对其进行转染而用于亚细胞定位的表达。因此,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽可被系统化地施用(例如经口),其与药学上可接受的载体(例如惰性稀释剂)或可吸收的可食用载体相组合。它们可以被封闭子在硬壳或软壳明胶胶囊中,可被压缩成为片剂,或者可被直接掺入患者膳食的食物中。对于口服治疗性施用,可将本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽与一种或多种赋形剂相组合并以可吸收的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬剂、糖浆、薄片(wafer)等的形式使用。此类组合物和制剂应含有至少0.1%本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽。它们在所述组合物和制备物中的百分比当然可变化并且可方便地为约2%至约60%给定剂型单位的重量。本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽在所述治疗有用的组合物中的含量为将获得的有效剂量水平。

[0843] 所述片剂,锭剂,丸剂,胶囊等还可以含有粘合剂,赋形剂,崩解剂,润滑剂和甜味剂或调味剂,例如WO 08/020079的143-144页上所提及的那些。当剂型单位为胶囊时,其可

含有(除上述类型的材料外)液体载体,例如植物油或聚乙二醇。可存在各种其它材料作为涂层或以其它方式修饰所出售的固体剂型单位的物理形式。例如,可用明胶,蜡,虫胶或糖等涂覆所述片剂、丸剂或胶囊。糖浆或酰剂可含有本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽,蔗糖或果糖作为甜味剂,对羟基苯甲酸甲酯和丙酯作为防腐剂,染料和调味剂例如樱桃或橙风味。当然,在制备任何剂型单位中使用的任何材料都应当是药学上可接受的并且在所使用的量时为基本上无毒的。此外,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽可被掺入缓释制剂和设备中。

[0844] 用于口服的制备物和制剂也可被提供以肠溶衣,其将允许本发明的构建体抵抗胃环境并进入肠中。更一般地,用于口服施用的制备物和制剂可被适当地配制而用于递送到胃肠道的任何所需的部分。此外,合适的栓剂可被用于递送到胃肠道中。本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽还可通过输注或注射被静脉内或腹膜内地施用,如WO 08/020079第144和145页上所述的。对于局部施用,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽可以纯的形式被应用,即当它们是液体时。然而,一般将希望将它们与皮肤学上可接受的载体一起作为组合物或制剂施用至皮肤,所述皮肤学上可接受的载体可以是固体或液体,如WO 08/020079的第145页上所描述的。

[0845] 一般地,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽在液体组合物(例如洗液(lotion))中的浓度将为约0.1-25wt-%,优选地约0.5-10wt-%。半固体或固体组合物(例如凝胶或粉末)中的浓度将为约0.1-5wt-%,优选约0.5-2.5wt-%。用于治疗所需的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽的量不仅将随着所选择的具体氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)或多肽而变化,也将随着施用途径、被治疗的病况的性质、以及患者的年龄和病况而变化,并且将最终由主治医生或临床医师决定。此外,本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽的剂量将根据靶细胞、肿瘤、组织、移植物或器官而变化。所需的剂量可方便地以单剂量存在或作为以适当的间隔施用的分次剂量剂量存在,例如作为两个、三个、四个或更多个亚剂量/天。所述亚剂量本省可被进一步划分,例如划分为许多离散的松散分开的施用;例如从吸入器多次吸入或通过向眼睛施用多滴。施用方案可包括长期、每天治疗。“长期”是指至少两周,且优选数周、数月或数年的期间。基于本文中提供的教导,本领域技术人员可仅利用常规实验来确定在此剂量范围内的必要修饰。见RemingtonPharmaceutical Sciences(Martin,E.W.,ed.4),Mack Publishing Co.,Easton,PA。在任何复杂的情况下,所述剂量可由单个的医生进行调节。

[0846] 另一方面,本发明涉及预防和/或治疗至少一种本发明的免疫相关疾病和病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽,和/或包含其的药物组合物。在本发明的情境中,术语“预防和/或治疗”不仅包括预防和/或治疗疾病,还一般性地包括预防疾病的发生,减缓或逆转疾病的进程,预防或减缓与疾病相关的一个或多个症状的出现,减少和/或减轻与疾病相关的一个或多个症状,降低疾病和/或与其相关的任何症状的严重性和/或持续时间和/或预防疾病与其相关的任何症状的严重性的进一步增加,预防、减少或逆转由疾病引起的任何生理学损伤,以及一般性地对被治疗的患者有益的任何药学作用。待治疗的受试者可以是任何温血动物,但是特别是哺乳动物,更特别地是人类。如对于本领域技术人员将是清楚的,待治疗的受试者将特别是患有本文中所提及的疾病或病症或者处于患有本文中所提及的疾病或病症的

风险中的人。本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项、与其生物或药理学活性、和/或与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项所参与的生物学路径或信号传导相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽,和/或包含其的药物组合物。特别地,本发明涉及用于预防和/或治疗至少一种能够通过调节IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项、其生物学或药学活性、和/或IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项所参与的生物学路径或信号传导而治疗的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽,和/或包含其的药物组合物。特别地,所述药学有效量可以是足以调节IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项、其生物学或药学活性、和/或IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项所参与的生物学路径或信号通路的量;和/或其量提供循环中足以调节IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项、其生物学或药学活性、和/或IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项所参与的生物学路径或信号传导的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽的水平。本发明还涉及用于预防和/或治疗至少一种通过向患者施用本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽而能够预防和/或治疗的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽和/或包含其的药物组合物。更特别地,本发明涉及用于预防和/或治疗选自本文中所列的疾病和病症的至少一种疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽,和/或包含其的药物组合物。基于本文中的公开,本发明的免疫相关疾病和病症的实例对于本领域技术人员将是清楚的,并且例如包括下列疾病和病症:系统性红斑狼疮,类风湿关节炎,骨关节炎,幼年型慢性关节炎,脊柱关节病,系统性硬化病,特发性炎性肌病,舍格伦综合征,全身性血管炎,结节病,自身免疫性溶血性贫血,自身免疫性血小板减少症,甲状腺炎,糖尿病,免疫介导的肾脏疾病,中枢及外周神经系统的脱髓鞘性疾病例如多发性硬化症,特发性脱髓鞘性多发性神经病或格林-巴利综合征,慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,肝胆疾病例如感染性的,自身免疫性慢性活动性肝炎,原发性胆汁性肝硬化,肉芽肿性肝炎,以及硬化性胆管炎,炎症性肠道疾病,谷蛋白敏感性肠病,惠普尔病,自身免疫性疾病或免疫介导的皮肤疾病包括大疱性皮肤病、多形性红斑和接触性皮炎、银屑病,过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏和荨麻疹,免疫性肺病例如嗜酸细胞性肺炎、特发性肺纤维化和超敏性肺炎,移植相关的疾病包括移植物排斥和移植物抗宿主病。

[0847] 在上述方法中,可以任何合适的方式施用本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)和/或多肽和/或包含其的组合物,这取决于待使用的具体药物制剂或组合物。因此,本发明的氨基酸序列,纳米抗体(或ISV)和/或多肽和/或包含其的组合物可例如被口服施用、腹膜内施用(例如静脉内,皮下,肌内或通过避免胃肠道的任何其它施用途径)、通过鼻内、经皮、局部、介由栓剂、通过吸入施用,这同样取决于所使用的具体药物制剂或组合物。医师将能够选择合适的施用途径和将在所述施用中使用的合适的药物制剂或组合物,这取决于待预防或治疗的疾病或病症以及医师所熟知的其它因素。

[0848] 根据适于预防和/治疗待预防或治疗的疾病或病症的治疗方案来施用本发明的氨

基酸序列，纳米抗体(或ISV)和/或多肽和/或包含其的组合物。医师一般将能够确定合适的治疗方案，这取决于下列因素：例如待预防或治疗的疾病或病症、待治疗的疾病的严重性和/或其症状的严重性，待使用的本发明的具体氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽，待使用的具体施用途径和药物制剂或组合物，患者的年龄、性别、重量、膳食、一般性状况，以及医师所熟知的类似因素。

[0849] 一般地，治疗方案将包括以一种或多种药学有效量或剂量施用一种或多种本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和/或多肽，或包含其的一种或多种组合物。待施用的具体量或剂量可由医师确定，同样是基于上文所引述的因素。

[0850] 一般地，为了预防和/或治疗本文中所提及的疾病和病症并且取决于待治疗的具体疾病或病症，待使用的本发明的具体氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽的效力，具体的施用途径和所使用的具体药物制剂或组合物，一般将以下列量施用本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽：1克至0.01微克/kg体重/天，优选0.1克至0.1微克/kg体重/天，例如约1，10，100或1000微克/kg体重/天，持续地(例如通过输注)，作为单一每日剂量或作为一天中的多个分次剂量。医师一般将能够确定合适的每日剂量，这取决于本文中所提及的因素。还将清楚的是，在特定的情形中，医师可选择背离这些量，例如基于上文中所引述的因素和他的专业判断。通常，可由通过基本上相同的途径施用的、针对相同靶标的相当的常规抗体或抗体片段所通常施用的量获得关于待施用的量的指引，然而，其中考虑了亲和性/亲合力，效力，生物分布，半衰期和本领域技术人员熟知的类似因素的差异。

[0851] 通常，在上述方法中，将使用单一的本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽。然而，在本发明的范围中的是使用组合中的两种或更多种本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和/或多肽。

[0852] 本发明的纳米抗体(或ISV)，氨基酸序列和多肽也可与一种或多种其它药学活性化合物或要素组合使用，即作为组合的治疗方案，其可引起或不引起协同效应。同样地，基于上文所述的因素以及他的专业判断，医师将能够选择此类其它化合物或要素，以及合适的组合治疗方案。特别地，可与其它药学活性化合物或元素(其被用于或可被用于预防和/或治疗本文中所述的疾病和病症)相组合而使用本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)和多肽，作为结果可获得或可不获得协同效应。此类化合物和要素、以及用于施用它们的途径、方法和药物制剂或组合物的实例对于医师将是清楚的。

[0853] 当将两种或更多种物质或要素作为组合治疗方案的一部分使用时，可通过相同的施用途径或通过不同的施用途径、在基本上相同的时刻或不同的时刻(例如基本上同时，相继地，或根据交替的方案)被施用。当将通过相同的施用途径同时施用所述物质或要素时，它们可作为不同的药物制剂或组合物或者组合的药物制剂或组合物的一部分被施用，如对于本领域技术人员将是清楚的。

[0854] 此外，当将使用两种或更多种活性物质或要素作为组合治疗方案的一部分时，可以与单独使用所述化合物或要素时相同的量及根据相同的方案使用每种物质或要素，并且此种组合使用可引起或可不引起协同效应。然而，当两种或更多种活性物质或要素的组合使用引起协同效应时，也可能降低待施用的一种、多种或全部物质或要素的量，而仍达到所需的治疗作用。这可例如被用于避免、限制或减少当以其通常的量使用一种或多种所述物质或要素时与其相关的任何不希望的副作用，而仍获得所希望的药学或治疗效果。

[0855] 根据本发明所使用的治疗方案的效力可以对于所涉及的疾病或病症本身已知的的任何方式来确定和/或追踪，如对于医师将是清楚的。医师也将能够(当在个案的基础上适当时)改变或修饰特定的治疗方案，从而实现所需的治疗效果，以避免、限制或减少不希望的副作用，和/或达到一方面实现所需的治疗效果及另一方面避免、限制或减少不希望的副作用之间的适当平衡。一般地，将追踪所述治疗方案直至实现所需的治疗效果和/或只要需要维持所需的治疗效。同样地，这可由医师确定。

[0856] 另一方面，本发明涉及本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽在制备用于预防和/或治疗至少一种本发明的免疫相关疾病和病症的药物组合物中的用途；和/或在一种或多种本文中所提及的治疗方法中的用途。

[0857] 待治疗的受试者可以是任何温血动物，但特别是哺乳动物，更特别是人类。例如，已发现了大多数主要针对人IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(或其组合)产生的本发明的纳米抗体(或ISV)与狨IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(或其组合)交叉反应。如对于本领域技术人员将是清楚的，待治疗的受试者将特别是患有本文中所提及的疾病和病症，或者处于本文中所提及的疾病和病症的风险中的人。

[0858] 本发明还涉及本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽在制备用于预防和/或治疗至少一种可通过向患者施用本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽而预防和/或治疗的疾病或病症的药物组合物中的用途。

[0859] 更具体的，本发明涉及本发明的氨基酸序列，纳米抗体(或ISV)或多肽在制备用于预防和/或治疗本发明的免疫相关疾病和病症(特别是用于预防和治疗一种或多种本文中所列的疾病和病症)的药物组合物中的用途。同样地，在此种药物组合物中，所述一个或多个本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)或多肽也可与一种或多种其它活性要素(例如本文中所提及的那些)适当地组合。最后，虽然使用本发明的纳米抗体(或ISV)(如本文中所定义的)和本发明的多肽是非常优选的，将清楚的是基于本文中的描述，本领域技术人员还将能够设计和/或产生(以类似的方式)针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的其它氨基酸序列(特别是(单)结构域抗体)以及包含所述(单)结构域抗体的多肽。例如，对于本领域技术人员将是清楚的是，有可能将一个或多个上文提及的用于本发明的纳米抗体(或ISV)的CDR“移植”到此类(单)结构域抗体或其它蛋白支架上，这包括但不限于人支架或非免疫球蛋白支架。对于此类CDR移植合适的支架和技术对于本领域技术人员将是清楚的并且是本领域中熟知的，见例如WO 08/020079中提及的那些。例如，可以类似的方式使用用于将小鼠或大鼠CDR移植到人框架和支架上的本身已知的技术来提供包含一个或多个本发明的纳米抗体(或ISV)的CDR和一个或多个人框架区或序列的嵌合蛋白。还应注意，当本发明的纳米抗体(或ISV)含有一个或多个除上文中提及的优选CDR序列之外的其它CDR序列时，可以任何本身已知的方式获得这些CDR序列，例如使用WO 08/020079中所述的一种或多种技术。基于本文中的公开，本发明的氨基酸序列、纳米抗体(或ISV)、多肽、核酸、遗传构建体、宿主和宿主细胞的其它用途对于本领域技术人员将是清楚的。例如且不受其所限地，本发明的氨基酸序列可与合适的载体或固体支持物相连以提供可以本身已知的方式被用于从包含IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的组合物和制备物中纯化其的培养基。包含合适的可检测标记的本发明的氨基酸序列的衍生物也可被用作标记物来确定(定性或定量地)IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项在

组合物或制备物中的存在或作为标记物来选择性地检测IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项细胞或组织表面上的存在(例如,与合适的分选技术相结合)。

[0860] 本发明的某些非常优选的方面为:

[0861] • 针对和/或能够特异性结合人IL-17A,人IL-17F和/或人IL-17A/F(包括其组合)中的任意的氨基酸序列。

[0862] • 相应的氨基酸序列,其具有$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)。

[0863] • 相应的氨基酸序列,其对人IL-17A,人IL-17F和/或人IL-17A/F(包括其组合)的亲和性少于1nM。

[0864] • 相应的氨基酸序列,其为免疫球蛋白折叠。

[0865] • 相应的氨基酸序列,其为免疫球蛋白序列。

[0866] • 相应的氨基酸序列,其基本上由轻链可变结构域序列(例如VL-序列);或重链可变结构域序列(例如VH-序列)组成。

[0867] • 相应的氨基酸序列,其基本上由纳米抗体组成。

[0868] • 相应的氨基酸序列,其基本上由下述多肽组成:与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;并且其中优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基的相应组。

[0869] • 相应的氨基酸序列,其能够特异性结合人IL-17A。

[0870] • 根据前述任一项权利要求的相应的氨基酸序列,其能够特异性结合人IL-17A和人IL-17A/F。

[0871] • 相应的氨基酸序列,其能够特异性结合人IL-17F。

[0872] • 相应的氨基酸序列,其能够特异性结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。

[0873] • 氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合人IL-17A和IL-17A/F(类别2),其特征在于,与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A或Y85A或H54A IL-17A突变体。

[0874] • 氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F(类别4),其特征在于,与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A或Y85A或N88A IL-17A突变体。

[0875] • 氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合人IL17F,其特征在于与同野生型IL-17F序列的结合相比,所述氨基酸序列以显著降低的亲和力结合R47A或R73A或I86A或N89A IL-17F突变体。

[0876] • 第一氨基酸序列,其与第二氨基酸序列竞争结合人IL-17A和/或IL-17A/F,其中所述氨基酸序列特异性结合人IL-17A和IL-17A/F(类别2),并且与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述第二氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A和/或Y85A或H54A IL-17A突变体,所述第一氨基酸序列不是IL-17A,IL-17A/F和/或IL-17F。

[0877] • 第一氨基酸序列,其与第二氨基酸序列竞争结合人IL-17A,IL-17A/F和/或IL-17F,其中所述第二氨基酸序列特异性结合人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F(类别4),并且与同野生型IL-17A序列的结合相比,所述第二氨基酸序列以显著降低的亲和力结合L74A或Y85A

或N88A IL-17A突变体，所述第一氨基酸序列不是IL-17A，IL-17A/F和/或IL-17F。

[0878] • 第一氨基酸序列，其与第二氨基酸序列竞争结合人IL-17F，其中所述第二氨基酸序列特异性结合人IL-17F，并且与同野生型IL-17F序列的结合相比，所述第二氨基酸序列以显著降低的亲和力结合R47A或R73A或I86A或N89A IL-17F突变体，所述第一氨基酸序列不是IL-17A，IL-17A/F和/或IL-17F。

[0879] • 多肽，其包含至少一个本发明的氨基酸序列。

[0880] • 本发明的氨基酸序列和/或多肽用于治疗疾病的用途。

[0881] • 本发明的氨基酸序列和/或用于治疗下述的用途：系统性红斑狼疮，类风湿关节炎，骨关节炎，幼年型慢性关节炎，脊柱关节病，系统性硬化病，特发性炎性肌病，舍格伦综合征，全身性血管炎，结节病，自身免疫性溶血性贫血，自身免疫性血小板减少症，甲状腺炎，糖尿病，免疫介导的肾脏疾病，中枢及外周神经系统的脱髓鞘性疾病例如多发性硬化症，特发性脱髓鞘性多发性神经病或格林-巴利综合征，慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病，肝胆疾病例如感染性的，自身免疫性慢性活动性肝炎，原发性胆汁性肝硬化，肉芽肿性肝炎，以及硬化性胆管炎，炎症性肠道疾病，谷蛋白敏感性肠病，惠普尔病，自身免疫性疾病或免疫介导的皮肤疾病包括大疱性皮肤病、多形性红斑和接触性皮炎、银屑病，过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏和荨麻疹，免疫性肺病例如嗜酸细胞性肺炎、特发性肺纤维化和超敏性肺炎，移植相关的疾病包括移植物排斥和移植物抗宿主病；或

[0882] • 药物组合物，其包含本发明的多肽和/或氨基酸序列以及药学上可接受的赋形剂，用于治疗系统性红斑狼疮，类风湿关节炎，骨关节炎，幼年型慢性关节炎，脊柱关节病，系统性硬化病，特发性炎性肌病，舍格伦综合征，全身性血管炎，结节病，自身免疫性溶血性贫血，自身免疫性血小板减少症，甲状腺炎，糖尿病，免疫介导的肾脏疾病，中枢及外周神经系统的脱髓鞘性疾病例如多发性硬化症，特发性脱髓鞘性多发性神经病或格林-巴利综合征，慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病，肝胆疾病例如感染性的，自身免疫性慢性活动性肝炎，原发性胆汁性肝硬化，肉芽肿性肝炎，以及硬化性胆管炎，炎症性肠道疾病，谷蛋白敏感性肠病，惠普尔病，自身免疫性疾病或免疫介导的皮肤疾病包括大疱性皮肤病、多形性红斑和接触性皮炎、银屑病，过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏和荨麻疹，免疫性肺病例如嗜酸细胞性肺炎、特发性肺纤维化和超敏性肺炎，移植相关的疾病包括移植物排斥和移植物抗宿主病；或

[0883] • 通过施用有效量的根据权利要求1-13的多肽和/或氨基酸序列而治疗有需要的患者的方法，其中所述方法适于治疗系统性红斑狼疮，类风湿关节炎，骨关节炎，幼年型慢性关节炎，脊柱关节病，系统性硬化病，特发性炎性肌病，舍格伦综合征，全身性血管炎，结节病，自身免疫性溶血性贫血，自身免疫性血小板减少症，甲状腺炎，糖尿病，免疫介导的肾脏疾病，中枢及外周神经系统的脱髓鞘性疾病例如多发性硬化症，特发性脱髓鞘性多发性神经病或格林-巴利综合征，慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病，肝胆疾病例如感染性的，自身免疫性慢性活动性肝炎，原发性胆汁性肝硬化，肉芽肿性肝炎，以及硬化性胆管炎，炎症性肠道疾病，谷蛋白敏感性肠病，惠普尔病，自身免疫性疾病或免疫介导的皮肤疾病包括大疱性皮肤病、多形性红斑和接触性皮炎、银屑病，过敏性疾病例如哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏和荨麻疹，免疫性肺病例如嗜酸细胞性肺炎、特发性肺纤维化和超敏性肺炎，移植相关的疾病包括移植物排斥和移植物抗宿主病。

[0884] • 药物组合物，其包含本发明的氨基酸序列和/或多肽以及药学上可接受的赋形剂。

[0885] 下面列出了本发明的某些优选的但非限制性的方面。基于本文中的公开，本发明的其它方面和实施方案对于本领域技术人员将是清楚的。

[0886] 方面A-1:针对和/或能够特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列，优选地所述氨基酸序列作为结合单元起作用。

[0887] 方面A-2:根据方面A-1的氨基酸序列，其是基本上分离的形式。

[0888] 方面A-3:根据方面A-1或A-2的氨基酸序列，用于向受试者施用，其中所述氨基酸序列不天然地存在于所述受试者中。

[0889] 方面A-4:能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少，优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0890] 方面A-5:能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$，例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列.

[0891] 方面A-6:能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$，例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0892] 方面A-7:能够以少于500nM，优选少于200nM，更优选少于10nM，例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0893] 方面A-8:根据前述方面中任一项的氨基酸序列，其基本上由下列多肽组成

[0894] i)其与SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列具有至少80％氨基酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度的目的，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基；

[0895] 并且其中：

[0896] ii)优选地根据Kabat编号的位置11，37，44，45，47，83，84，103，104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0897] 方面A-9:根据前述方面中任一项的氨基酸序列，其基本上由下述纳米抗体组成

[0898] i)其与SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列具有至少80％氨基酸同一性，其中为了确定氨基酸同一性程度的目的，不考虑形成CDR序列的氨基酸残基；

[0899] 并且其中：

[0900] ii)优选地根据Kabat编号的位置11，37，44，45，47，83，84，103，104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0901] 方面A-10:根据前述方面中任一项的氨基酸序列，除了用于结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的至少一个结合位点外，其含有用于结合其它抗原、蛋白或靶标的一个或多个其它结合位点。

[0902] 方面A-11:氨基酸序列,针对和/或能够特异性结合任意IL-17A。

[0903] 方面A-12:氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)特异性结合任意IL-17A。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0904] 方面A-13:氨基酸序列,其能够以$10^2M^{-1}s^{-1}$至约$10^7M^{-1}s^{-1}$,优选$10^3M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^4M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,例如$10^5M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合任何IL-17A。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0905] 方面A-14:氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合任何IL-17A。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0906] 方面A-15:氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合任何IL-17A。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0907] 方面A-16:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述多肽组成

[0908] (i)其与SEQ ID NO:623至627的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0909] 并且其中:

[0910] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0911] 方面A-17:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下列纳米抗体组成

[0912] (i)其与SEQ ID NO:623至627的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0913] 并且其中:

[0914] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0915] 方面A-18:氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17A和IL-17A/F中的任意。

[0916] 方面A-19:氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0917] 方面A-20:氨基酸序列,其能够以$10^2M^{-1}s^{-1}$至约$10^7M^{-1}s^{-1}$,优选$10^3M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^4M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$,例如$10^5M^{-1}s^{-1}$至$10^7M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0918] 方面A-21:氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选地$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0919] 方面A-22:氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0920] 方面A-23:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述多肽组成

[0921] (i)其与SEQ ID NO:628至639的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0922] 并且其中:

[0923] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0924] 方面A-24:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成

[0925] (i)与SEQ ID NO:628至639的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0926] 并且其中:

[0927] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0928] 方面A-25:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,除了用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的至少一个结合位点外,其含有用于结合其它抗原、蛋白或靶标的一个或多个其它结合位点。

[0929] 方面A-26:氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17F。

[0930] 方面A-27:氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(K_D)特异性结合IL-17F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0931] 方面A-28:氨基酸序列,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0932] 方面A-29:氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0933] 方面A-30:氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0934] 方面A-31:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述多肽组成

[0935] (i)与SEQ ID NO:640至649的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0936] 并且其中:

[0937] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0938] 方面A-32:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成

[0939] (i)与SEQ ID NO:640至649的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0940] 并且其中:

[0941] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一

个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0942] 方面A-33:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,除了用于结合IL-17F的至少一个结合位点外,其含有用于结合其它抗原、蛋白或靶标的一个或多个其它结合位点。

[0943] 方面A-34:氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。

[0944] 方面A-35:氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0945] 方面A-36:氨基酸序列,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0946] 方面A-37:氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0947] 方面A-38:氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F。此种氨基酸序列可以特别是根据前述任一方面的氨基酸序列。

[0948] 方面A-39:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其为天然存在的氨基酸序列(来自任何合适的物种,特别是哺乳动物例如人或狨)或合成的或半合成的氨基酸序列。

[0949] 方面A-40:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其包含免疫球蛋白折叠或在适当的条件下能够形成免疫球蛋白折叠。

[0950] 方面A-41:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成。

[0951] 方面A-42:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其为免疫球蛋白序列。

[0952] 方面A-43:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其是天然存在的免疫球蛋白序列(来自任何合适的物种)或为合成或半合成的免疫球蛋白序列。

[0953] 方面A-44:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其为人源化免疫球蛋白序列,骆驼源化免疫球蛋白序列或通过技术(例如亲和力成熟)获得的免疫球蛋白序列。

[0954] 方面A-45:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由轻链可变结构域序列(例如VL-序列);或重链可变结构域序列(例如VH-序列)组成。

[0955] 方面A-46:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由源自常规四链抗体的重链可变结构域序列组成或基本上由源自重链抗体的重链可变结构域序列组成。

[0956] 方面A-47:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸序列)、单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸序列)、"dAb"(或适合用作dAb的氨基酸序列)或纳米抗体(包括但不限于VHH序列)组成。

[0957] 方面A-48:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由纳米抗体组成。

[0958] 方面A-49:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成:

[0959] i)与SEQ ID NO:1至22的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0960] 并且其中:

[0961] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0962] 方面A-50:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述多肽组成

[0963] (i)与SEQ ID NO:650至693的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0964] 并且其中:

[0965] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0966] 方面A-51:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成

[0967] (i)与SEQ ID NO:650至693的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[0968] 并且其中:

[0969] (ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[0970] 方面A-52:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其基本上由人源化纳米抗体组成。

[0971] 方面A-53:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,除了用于结合IL-17A,IL-17F和IL-17A/F的至少一个结合位点外,其含有用于结合其它抗原、蛋白或靶标的一个或多个其它结合位点。

[0972] 方面A-54:根据前述方面A-1至A-53中每一项和任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为ISV(如本文中所定义的)且作为结合单元起作用。

[0973] 基于CDR的方面

[0974] 方面B-1:氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合(例如结合单元)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,并且其包含选自下组的一个或多个氨基酸残基段:

[0975] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[0976] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列

[0977] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0978] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[0979] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[0980] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[0981] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[0982] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性氨基酸序列;

[0983] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异

的氨基酸序列；

[0984] 或其任何合适的组合。

[0985] 此种氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54中任一项的氨基酸序列。

[0986] 方面B-2:根据方面B-1的氨基酸序列,其中至少一个所述氨基酸残基段形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[0987] 方面B-3:氨基酸序列序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且其包含两个或更多个选自下列的氨基酸残基段：

[0988] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[0989] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列

[0990] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0991] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[0992] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[0993] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0994] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[0995] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[0996] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[0997] 从而(i)当第一段氨基酸残基相应于根据a),b)或c)的氨基酸序列时,第二段氨基酸残基相应于根据d),e),f),g),h)或i)的氨基酸序列;(ii)当第一段氨基酸残基相应于根据d),e)或f)的氨基酸序列时,第二段氨基酸残基相应于根据a),b),c),g),h)或i)的氨基酸序列之一;或(iii)当第一段氨基酸残基相应于根据g),h)或i)的氨基酸序列之一时,第二段氨基酸残基相应于根据a),b),c),d),e)或f)的氨基酸序列之一。

[0998] 此种氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54,B-1或B-2中任一项的氨基酸序列。

[0999] 方面B-4:根据方面B-3的氨基酸序列,其中至少两段氨基酸残基形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[1000] 方面B-5:氨基酸序列序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,并且其包含三段或更多段氨基酸残基,其中第一段氨基酸残基选自：

[1001] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列；

[1002] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列

[1003] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[1004] 第二段氨基酸残基选自：

[1005] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列；

[1006] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性的氨基酸序列；

[1007] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列；

[1008] 且第三段氨基酸残基选自：

[1009] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列；

[1010] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80％氨基酸同一性氨基酸序列；

[1011] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[1012] 此种氨基酸序列可特别是根据方面A-1至A-54和/或B-1至B-4中任一项的氨基酸序列。

[1013] 方面B-6:根据方面B-5的氨基酸序列,其中至少三段氨基酸残基形成用于结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的抗原结合位点的一部分。

[1014] 方面B-7:氨基酸序列,其针对和/或能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项,其中所述氨基酸序列的CDR序列SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列的CDR序列具有至少70％氨基酸同一性,优选地至少80％氨基酸同一性,更优选地至少90％氨基酸同一性,例如95％氨基酸同一性或更多或甚至基本上100％氨基酸同一性。此种氨基酸序列可特别是根据方面A-1至A-54和/或B-1至B-6中任一项的氨基酸序列。

[1015] 方面B-8:根据前述方面B-1至B-7的每一项和任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为ISV(如本文中所定义的)。

[1016] 方面C-1:氨基酸序列,其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且阻断SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合(例如结合单元)此种氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54和/或根据方面B-1至B-8中的任一项的氨基酸序列。此外,优选地,此类氨基酸序列能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1017] 方面C-2:氨基酸序列,其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且阻断SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合。此种氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54和/或根据方面B-1至B-8中的任一项的氨基酸序列。此外,优选地,此类氨基酸序列能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1018] 方面C-3:根据方面C-1或C-2的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列交叉阻断或被交叉阻断的能力在Biacore测定中被检测。

[1019] 方面C-4:根据方面C-1至C-3中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列交叉阻断或被交叉阻断的能力在ELISA测定中被检测。

[1020] 方面C-5:根据前述方面C-1至C-4的每一项及任一项的氨基酸序列,其中所述氨基

酸序列为ISV(如本文中所定义的),并且优选地作为结合单元起作用。

[1021] 方面D-1:根据方面B-1至B-8或C-1至C-5中任一项的氨基酸序列,其为基本上分离的形式。

[1022] 方面D-2:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D1中任一项的氨基酸序列,用于向受试者施用,其中所述氨基酸序列不在所述受试者中天然存在。

[1023] 方面D-3:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D1至D-2中任一项的氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选地10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1024] 方面D-4:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-3中任一项的氨基酸序列,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$107M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1025] 方面D-5:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-4中任一项的氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1026] 方面D-6:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-5中任一项的氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1027] 方面D-7:根据方面D-1至D-6中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为ISV(如本文中所定义的),并且优选地作为结合单元起作用。

[1028] 根据方面D-1至D-7的氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54中任一项的氨基酸序列。

[1029] 方面E-1:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7中任一项的氨基酸序列,其为天然存在的氨基酸序列(来自任何合适的物种)或合成的或半合成的氨基酸序列。

[1030] 方面E-2:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1中任一项的氨基酸序列,其包含免疫球蛋白折叠或在合适的条件下能够形成免疫球蛋白折叠。

[1031] 方面E-3:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1或E-2中任一项的氨基酸序列,其为免疫球蛋白序列。

[1032] 方面E-4:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-3中任一项的氨基酸序列,其为天然存在的免疫球蛋白序列(来自任何合适的物种)或为合成的或半合成的免疫球蛋白序列。

[1033] 方面E-5:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-4中任一项的氨基酸序列,其为人源化免疫球蛋白序列,骆驼源化免疫球蛋白序列或通过技术例如亲和力成熟获得的免疫球蛋白序列。

[1034] 方面E-6:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-5中任一项的氨基酸序列,其基本上由轻链可变结构域序列(例如VL-序列)或重链可变结构域序列(例如VH-序列)组成。

[1035] 方面E-7:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-6中任一项的氨基酸序列,其基本上由源自常规四链抗体的重链可变结构域序列组成或基本上由源自重链抗体的重链可变结构域序列组成。

[1036] 方面E-8:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-7中任一项的氨基酸序列,其基本上由结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸序列)、单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸序列)、"dAb"(或适合用作dAb的氨基酸序列)或纳米抗体(包括但不限于VHH序列)组成。

[1037] 方面E-9:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-8中任一项的氨基酸序列,其基本上由纳米抗体组成。

[1038] 方面E-10:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-9中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成

[1039] i)与SEQ ID NO:1至22的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1040] 并且其中:

[1041] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1042] 方面E-11:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-10中任一项的氨基酸序列,其基本上由下列纳米抗体组成

[1043] i)与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1044] 并且其中:

[1045] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1046] 方面E-12:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-11中任一项的氨基酸序列,其基本上由人源化纳米抗体组成。

[1047] 方面E-13:根据方面B-1至B-8,C-1至C-5,和/或D-1至D-7,和/或E-1至E-11中任一项的氨基酸序列,其中除了由CDR序列形成的至少一个用于结合的结合位点外,其含有一个或多个用于结合其它抗原、蛋白或靶标的其它结合位点。

[1048] 方面E-14:根据方面E-1至E-13中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列为ISV(如本文中所定义的),并且优选地作为结合单元起作用。

[1049] 根据方面E-1至E-14的氨基酸序列可以特别是根据方面A-1至A-54中任一项的氨基酸序列。

[1050] 框架+CDR方面

[1051] 方面F-1:基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成的氨基酸序列,其中:

[1052] -CDR1选自:

[1053] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[1054] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1055] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1056] 和/或

[1057] -CDR2选自:

[1058] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[1059] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1060] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1061] 和/或

[1062] -CDR3选自:

[1063] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[1064] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性氨基酸序列;

[1065] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[1066] 此种氨基酸序列优选地针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或能够特异性结合(例如作为结合单元)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此外,此种氨基酸序列优选为根据方面A-1至A-54,C-1至C-5,D1至D-7和/或E-1至E-14中任一项的氨基酸序列。

[1067] 方面F-2:氨基酸序列,其基本上由4个框架区(分别为FR1至FR4)和3个互补决定区(分别为CDR1至CDR3)组成,其中:

[1068] -CDR1选自:

[1069] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[1070] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1071] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1072] 和

[1073] -CDR2选自:

[1074] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[1075] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1076] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1077] 和

[1078] -CDR3选自:

[1079] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[1080] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一

性氨基酸序列；

[1081] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[1082] 此种氨基酸序列优选地针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或为能够特异性结合(例如作为结合单元)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此外,此种氨基酸序列优选为根据方面A-1至A-54,C-1至C-5,D1至D-7和/或E-1至E-14中任一项的氨基酸序列。

[1083] 方面F-3:根据方面F-1和F-2中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列的CDR序列与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个的CDR具有至少70％氨基酸同一性,优选至少80％氨基酸同一性,更优选至少90％氨基酸同一性,例如95％氨基酸同一性或更多或甚至基本上100％氨基酸同一性。

[1084] 此种氨基酸序列优选是针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的和/或为能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列。此外,此种氨基酸序列优选是根据方面A-1至A-54,C-1至C-5,D1至D-7和/或E-1至E-14中任一项的氨基酸序列。

[1085] 方面F-4:根据方面F-1至F-3中任一项的氨基酸序列,其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且交叉阻断根据SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中任一方面的至少一个氨基酸序列的结合。

[1086] 方面F-5:根据方面F-1至F-3中任一项的氨基酸序列,其针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项并且被SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个交叉阻断了与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合。

[1087] 方面F-6:根据方面F-4或F-5中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列交叉阻断或被交叉阻断的能力在Biacore测定中被检测。

[1088] 方面F-7:根据方面F-4或F-5中任一项的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列交叉阻断或被交叉阻断的能力在ELISA测定中被检测。

[1089] 方面F-8:根据方面F-1至F-7中任一项的氨基酸序列,其是基本上分离的形式。

[1090] 方面F-9:根据方面F-1至F-8中任一项的氨基酸序列,用于向受试者施用,其中所述氨基酸序列不天然存在于所述受试者中。

[1091] 方面F-10:根据方面F-1至F-9中任一项的氨基酸序列,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选地10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1092] 方面F-11:根据方面F-1至F-10中任一项的氨基酸序列,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1093] 方面F-12:根据方面F-1至F-11中任一项的氨基酸序列,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1094] 方面F-13:根据方面F-1至F-12中任一项的氨基酸序列,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-

17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1095] 方面F-14:根据方面F-1至F-13中任一项的氨基酸序列,其为天然存在的氨基酸序列(来自任何合适的物种)或合成的或半合成的氨基酸序列。

[1096] 方面F-15:根据方面F-1至F-14中任一项的氨基酸序列,其包含免疫球蛋白折叠或在合适的条件下能够形成免疫球蛋白折叠。

[1097] 方面F-16:根据方面F-1至F-15中任一项的氨基酸序列,其为免疫球蛋白序列,且特别是ISV。

[1098] 方面F-17:根据方面F-1至F-16中任一项的氨基酸序列,其为天然存在的免疫球蛋白序列(来自任何合适的物种)或合成的或半合成的免疫球蛋白序列。

[1099] 方面F-18:根据方面F-1至F-17中任一项的氨基酸序列,其为人源化免疫球蛋白序列,骆驼源化免疫球蛋白序列或通过技术例如亲和力成熟获得的免疫球蛋白序列。

[1100] 方面F-19:根据方面F-1至F-18中任一项的氨基酸序列,其基本上由轻链可变结构域序列(例如VL-序列);或重链可变结构域序列(例如VH-序列)组成。

[1101] 方面F-20:根据方面F-1至F-19中任一项的氨基酸序列,其基本上由源自常规四链抗体的重链可变结构域序列组成或基本上由源自重链抗体的重链可变结构域序列组成。

[1102] 方面F-21:根据方面F-1至F-20中任一项的氨基酸序列,其基本上由结构域抗体(或适合用作结构域抗体的氨基酸序列)、单结构域抗体(或适合用作单结构域抗体的氨基酸序列)、"dAb"(或适合用作dAb的氨基酸序列)或纳米抗体(包括但不限于VHH序列)组成。

[1103] 方面F-22:根据方面F-1至F-21中任一项的氨基酸序列,其基本上由纳米抗体组成。

[1104] 方面F-23:根据方面F-1至F-22中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成:

[1105] i)与SEQ ID NO:1至22的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1106] 并且其中:

[1107] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1108] 方面F-24:根据方面F-1至F-23中任一项的氨基酸序列,其基本上由下述纳米抗体组成

[1109] i)与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性的程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1110] 并且其中:

[1111] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1112] 方面F-25:根据方面F-1至F-24中任一项的氨基酸序列,其基本上由人源化纳米抗体组成。

[1113] 方面G-1:根据前述方面中任一项的氨基酸序列,其中除了由CDR序列形成的至少一个用于结合的结合位点外,其含有一个或多个用于结合其它抗原、蛋白或靶标的其它结合位点。

[1114] 方面H-1:纳米抗体,其针对针对和/或能够特异性结合(例如作为结合单元)IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1115] 方面H-2:根据方面H-1的纳米抗体,其是基本上分离的形式。

[1116] 方面H-3:根据方面H-1至H-2中任一项的纳米抗体,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选地10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选地10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1117] 方面H-4:根据方面H-1至H-3中任一项的纳米抗体,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$107M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1118] 方面H-5:根据方面H-1至H-4中任一项的纳米抗体,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1119] 方面H-6:根据方面H-1至H-5中任一项的纳米抗体,其能够以少于500nM,优选少于200nM,更优选少于10nM,例如少于500pM的亲和性特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1120] 方面H-7:根据方面H-1至H-6中任一项的纳米抗体,其为天然存在的纳米抗体(来自任何合适的物种)或合成的或半合成的纳米抗体。

[1121] 方面H-8:根据方面H-1至H-7中任一项的纳米抗体,其为VHH序列,部分人源化的VHH序列,完全人源化的VHH序列,骆驼源化的重链可变结构域或通过技术例如亲和力成熟获得的纳米抗体。

[1122] 方面H-9:根据方面H-1至H-8中任一项的纳米抗体,其

[1123] i)其与SEQ ID NO:1至22中的至少一个氨基酸序列具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1124] 并且其中:

[1125] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1126] 方面H-10:根据方面H-1至H-9中任一项的纳米抗体,其

[1127] i)其与SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列具有至少80%氨基酸同一性,其中为了确定氨基酸同一性程度的目的,不考虑形成CDR序列的氨基酸残基;

[1128] 并且其中:

[1129] ii)优选地根据Kabat编号的位置11,37,44,45,47,83,84,103,104和108处的一个或多个氨基酸残基选自表B-2中提及的标志残基。

[1130] 方面H-11:根据方面H-1至H-10中任一项的纳米抗体,其中:

[1131] -CDR1选自:

[1132] a)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[1133] b)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1134] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1135] 和/或

[1136] -CDR2选自:

[1137] d)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[1138] e)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1139] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1140] 和/或

[1141] -CDR3选自:

[1142] g)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[1143] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性氨基酸序列;

[1144] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[1145] 方面H-12:根据方面H-1至H-11中任一项的纳米抗体,其中:

[1146] -CDR1选自:

[1147] c)SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列;

[1148] d)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1149] c)与SEQ ID NO:197至267的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1150] 和

[1151] -CDR2选自:

[1152] f)SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列;

[1153] g)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性的氨基酸序列;

[1154] f)与SEQ ID NO:339至409的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列;

[1155] 和

[1156] -CDR3选自:

[1157] h)SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列;

[1158] h)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有至少80%氨基酸同一性氨基酸序列;

[1159] i)与SEQ ID NO:481至551的氨基酸序列中的至少一个具有3,2或1个氨基酸差异的氨基酸序列。

[1160] 方面H-13:根据方面H-1至H-12中任一项的纳米抗体纳米抗体,其中所述CDR序列SEQ ID NO:623至693中的至少一个氨基酸序列的CDR序列具有至少70%氨基酸同一性,优选地至少80%氨基酸同一性,更优选地至少90%氨基酸同一性,例如95%氨基酸同一性或更多或甚至基本上100%氨基酸同一性。

[1161] 方面H-14:根据方面H-1至H-13中任一项的纳米抗体,其是部分人源化的纳米抗体。

[1162] 方面H-15:根据方面H-1至H-14中任一项的纳米抗体,其是完全人源化的纳米抗体。

[1163] 方面H-16:根据方面H-1至H-15中任一项的纳米抗体,其选自SEQ ID NO:623至693或与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个具有超过80%,优选超过90%,更优选超过95%,例如99%或更多序列同一性(如本文中所定义的)的氨基酸序列。

[1164] 方面H-17:根据方面H-1至H-16中任一项的纳米抗体,其是人源化的纳米抗体,其选自与SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个具有超过80%,优选超过90%,更优选超过95%,例如99%或更多序列同一性(如本文中所定义的)的氨基酸序列。

[1165] 方面H-18:根据方面H-1至H-17中任一项的纳米抗体,其选自SEQ ID NO:623至693。

[1166] 方面H-19:针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,其交叉阻断SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合。

[1167] 方面H-20:针对IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的纳米抗体,其与IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的结合被SEQ ID NO:623至693的氨基酸序列中的至少一个交叉阻断。

[1168] 方面H-21:根据方面H-19或H-20中任一项的纳米抗体,其中所述纳米抗体交叉阻断或被交叉阻断的能力在Biacore测定中被检测。

[1169] 方面H-22:根据方面H-19至H-21中任一项的纳米抗体,其中所述纳米抗体交叉阻断或被交叉阻断的能力在ELISA测定中被检测。

[1170] 多肽

[1171] 方面K-1:多肽,其包含下述或基本上由其组成:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的一个或多个氨基酸序列,和/或根据方面H-1至H-22中任一项的一个或多个纳米抗体,以及任选地还包含一个或多个肽连接子和/或一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元。

[1172] 方面K-2:根据方面K-1的多肽,其中所述一个或多个结合单元为免疫球蛋白序列,且特别是ISV。

[1173] 方面K-3:根据方面K-1或K-2中任一项的多肽,其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自结构域抗体、适合用作结构域抗体的氨基酸序列、单结构域抗体、适合用作单结构域抗体的氨基酸序列、"dAb"、适合用作dAb的氨基酸序列或纳米抗体。

[1174] 方面K-4:根据方面K-1至K-3中任一项的多肽,其中所述一个或多个本发明的氨基酸序列为免疫球蛋白序列。

[1175] 方面K-5:根据方面K-1至K-4中任一项的多肽,其中所述一个或多个本发明的氨基酸序列选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列或纳米抗体。

[1176] 方面K-6:根据方面K-1至K-5中任一项的多肽,其包含下述或基本上由其组成:根据方面H-1至H-22中任一项的一个或多个纳米抗体,且其中所述一个或多个其它结合单元

为纳米抗体。

[1177] 方面K-7:根据方面K-1至K-6中任一项的多肽,其中至少一个结合单元为多价构建体。

[1178] 方面K-8:根据方面K-1至K-8中任一项的多肽,其中至少一个结合单元为多互补位构建体。

[1179] 方面K-9:根据方面K-1至K-8中任一项的多肽,其中至少一个结合单元为多特异性构建体。

[1180] 方面K-10:根据方面K-1至K-9中任一项的多肽,分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身相比,其具有增加的半衰期。

[1181] 方面K-11:根据方面K-10的多肽,其中分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身相比,所述一个或多个其它结合单元为所述多肽提供增加的半衰期。

[1182] 方面K-12:根据方面K-10或K-11的多肽,其中为所述多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其它结合单元血清蛋白或其片段,能够血清蛋白的结合单元,Fc部分,以及能够结合血清蛋白的小蛋白或肽。

[1183] 方面K-13:根据方面K-10至K-12中任一项的多肽,其中为所述多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其它结合单元人血清白蛋白或其片段。

[1184] 方面K-14:根据方面K-10至K-13中任一项的多肽,其中为所述多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其它结合单元选自能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(例如IgG)的结合单元。

[1185] 方面K-15:根据方面K-10至K-14中任一项的多肽,其中为所述多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其它结合单元选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列,或能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或者血清免疫球蛋白(例如IgG)的纳米抗体。

[1186] 方面K-16:根据方面K-10至K-15中任一项的多肽,其中为所述多肽提供增加的半衰期的所述一个或多个其它结合单元为能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(例如IgG)的纳米抗体。

[1187] 方面K-17:根据方面K-10至K-16中任一项的多肽,分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身的半衰期相比,其具有至少1.5倍,优选地至少2倍,例如至少5倍,例如至少10倍或超过20倍更长的血清半衰期。

[1188] 方面K-18:根据方面K-10至K-17中任一项的多肽,分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身的半衰期相比,其具有以超过1小时,优选地超过2小时,更优选地超过6小时,例如超过12小时,或甚至超过24,48或72小时增加的血清半衰期。

[1189] 方面K-19:根据方面K-1至K-18中任一项的多肽,其在人中具有至少约12小时,优选地至少24小时,更优选地至少48小时,甚至更优选地至少72小时或更多;例如,至少5天(例如约5至10天),优选地至少9天(例如约9至14天),更优选地至少约10天(例如约10至15天),或至少约11天(例如约11至16天),更优选地至少约12天(例如约12至18天或更长),或超过14天(例如约14至19天)的血清半衰期。

[1190] 化合物或构建体

[1191] 方面L-1:化合物或构建体,其包含下述或基本上由其组成:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的一个或多个氨基酸序列,和/或根据方面H-1至H-22中任一项的一个或多个纳米抗体,以及任选地还包含一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元,任选地通过一个或多个连接子连接。

[1192] 方面L-2:根据方面L-1的化合物或构建体,其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为氨基酸序列。

[1193] 方面L-3:根据方面L-1或L-2的化合物或构建体,其中所述一个或多个连接子(如果存在的话)为一个或多个氨基酸序列。

[1194] 方面L-4:根据方面L-1至L-3中任一项的化合物或构建体,其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为免疫球蛋白序列,特别是ISV。

[1195] 方面L-5:根据方面L-1至L-4中任一项的化合物或构建体,其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列,或纳米抗体。

[1196] 方面L-6:根据方面L-1至L-5中任一项的化合物或构建体,其中所述一个或多个本发明的氨基酸序列为免疫球蛋白序列。

[1197] 方面L-7:根据方面L-1至L-6中任一项的化合物或构建体,其中所述一个或多个本发明的氨基酸序列选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列或纳米抗体。

[1198] 方面L-8:化合物或构建体,其包含下述或基本上由其组成:根据方面H-1至H-22中任一项的一个或多个纳米抗体且其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为纳米抗体。

[1199] 方面L-9:根据方面L-1至L-9中任一项的化合物或构建体,其为多价构建体。

[1200] 方面L-10:根据方面L-1至L-10中任一项的化合物或构建体,其为多特异性构建体。

[1201] 方面L-11:根据方面L-1至L-10中任一项的化合物或构建体,其中分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身相比,其具有增加的半衰期。

[1202] 方面L-12:根据方面L-1至L-11中任一项的化合物或构建体,其中分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身相比所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为所述化合物或构建体提供增加的半衰期。

[1203] 方面L-13:根据方面L-12的化合物或构建体,其中为所述化合物或构建体提供增加的半衰期的所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自血清蛋白或其片段,能够结合血清蛋白的结合单元,Fc部分,和能够结合血清蛋白的小蛋白或肽。

[1204] 方面L-14:根据方面L-12或L-13的化合物或构建体,其中为所述化合物或构建体提供增加的半衰期的所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自人血清白蛋白或其片段。

[1205] 方面L-15:根据方面L-12至L-14中任一项的化合物或构建体,其中为所述化合物或构建体提供增加的半衰期的所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(例如IgG)的结合单元。

[1206] 方面L-16:根据方面L-12至L-14中任一项的化合物或构建体,其中为所述化合物或构建体提供增加的半衰期的所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元选自结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列,或能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(例如IgG)的纳米抗体。

[1207] 方面L-17:根据方面L-12至L-14中任一项的化合物或构建体,其中为所述化合物或构建体提供增加的半衰期的所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为能够结合血清白蛋白(例如人血清白蛋白)或血清免疫球蛋白(例如IgG)的纳米抗体。

[1208] 方面L-18:根据方面L-12至L-17中任一项的化合物或构建体,其中分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身的半衰期相比,其具有至少1.5倍,优选地至少2倍,例如至少5倍,例如至少10倍或超过20倍更长的血清半衰期。

[1209] 方面L-19:根据方面L-12至L-18中任一项的化合物或构建体,其中分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列本身,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体本身的半衰期相比,其具有以超过1小时,优选超过2小时,更优选超过6小时,例如超过12小时,或甚至超过24,48或72小时增加的血清半衰期。

[1210] 方面L-20:根据方面L-12至L-19中任一项的化合物或构建体,其在人中具有至少约12小时,优选至少24小时,更优选至少48小时,甚至更优选至少72小时或更多;例如,至少5天(例如约5至10 天),优选至少9天(例如约9至14天),更优选至少约10天(例如约10至15天),或至少约11天(例如约11至16天),更优选至少约12天(例如约12至18天或更长),或超过14天(例如约14至19天)的血清半衰期。

[1211] 方面L-21:单价构建体,其包含下述或基本上由下述组成:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的一种氨基酸序列和/或根据方面H-1至H-22中任一项的一种纳米抗体。

[1212] 方面L-22:根据方面L-21的单价构建体,其中所述本发明的氨基酸序列结构域抗体,适合用作结构域抗体的氨基酸序列,单结构域抗体,适合用作单结构域抗体的氨基酸序列,"dAb",适合用作dAb的氨基酸序列或纳米抗体。

[1213] 方面L-23:单价抗体,其包含下述或基本上由下述组成:根据方面H-1至H-22中任一项的一种纳米抗体。

[1214] 核酸

[1215] 方面M-1:核酸或核苷酸序列,其编码根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据任一方面的化合物或构建体从而其可通过表达编码其的核酸或核苷酸序列而获得,或根据任一方面的单价构建体。

[1216] 方面M-2:根据方面M-1的核酸或核苷酸序列,其为遗传构建体的形式。

[1217] 宿主细胞

[1218] 方面N-1:宿主或宿主细胞,其表达或在合适的情形下能够表达,根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体从而其可通过表达编码其的核酸或核苷酸序列而获得,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;和/或其包含根据方面M-1的核酸或核苷酸序列或者根据方面M-2的遗传构建体。

[1219] 组合物

[1220] 方面O-1:组合物,其包含至少一种根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体,或根据方面M-1或M-2的核酸或核苷酸序列。

[1221] 方面O-2:根据方面O-1的组合物,其为药物组合物。

[1222] 方面O-3:根据方面O-2的组合物,其为药物组合物,其还包含至少一种药学上可接受的载体,稀释剂或赋形剂和/或佐剂,以及任选地包含一种或多种其它药学活性多肽和/或化合物。

[1223] 制备本发明的试剂和组合物

[1224] 方面P-1:用于产生根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体从而其可通过表达编码其的核酸或核苷酸序列而获得,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体的方法,所述方法至少包括下列步骤:

[1225] a)在合适的宿主细胞或宿主生物体或另一个合适的表达系统中表达根据方面M-1的核酸或核苷酸序列,或根据方面M-2的遗传构建体;

[1226] 任选地继以:

[1227] b)分离和/或纯化因此获得的根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体。

[1228] 方面P-2:用于产生根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体从而其

可通过表达编码其的核酸或核苷酸序列而获得，或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体的方法，所述方法至少包括下列步骤：

[1229] a)在使得宿主或宿主细胞表达和/或产生至少一种根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列，根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体，根据方面K-1至K-19中任一项的多肽，根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体，或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体的条件下培育和/或维持根据方面…的宿主或宿主细胞；

[1230] 任选地继以：

[1231] b)分离和/或纯化因此获得的根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列，根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体，根据方面K-1至K-19中任一项的多肽，根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体，或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体。

[1232] 使用引导物进行筛选的方法

[1233] 方面Q-1:用于筛选针对IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项的氨基酸序列的方法，所述方法至少包括下列步骤：

[1234] a)提供编码氨基酸序列的核酸序列的组、集合或文库；

[1235] b)就编码能够结合IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项和/或对其有亲和力的氨基酸序列以及交叉阻断本发明的纳米抗体(例如SEQ ID NO:623至693(表-1))或被其交叉阻断的氨基酸序列而言筛选所述核酸序列的组、集合或文库；和

[1236] c)分离所述核酸序列，然后表达所述氨基酸序列。

[1237] 本发明的结合剂的用途

[1238] 方面R-1:用于预防和/或治疗至少一种本发明的免疫相关疾病和病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用，药学活性量的至少一种根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列，根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体，根据方面K-1至K-19中任一项的多肽，根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体，或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体；或这根据方面O-2或O-3的组合物。

[1239] 方面R-2:用于预防和/或治疗至少一种与IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项、其生物学或药学活性、和/或IL-17A，IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项所参与的生物学路径或信号传导相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的至少一种根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列，根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体，根据方面K-1至K-19中任一项的多肽，根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体，或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体；或这根据方面O-2或O-3的组合物。

[1240] 方面R-3:用于预防和/或治疗至少一种疾病或病症的方法，所述疾病或病症可通过向有需要的受试者施用至少一种根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25 或G-1中任一项的氨基酸序列，根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体，根据方面K-1至K-19中任一项的多肽，根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体，

或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;或这根据方面O-2或O-3的组合物而被预防和/或治疗,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的至少一种根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;或这根据方面O-2或O-3的组合物。

[1241] 方面R-4:用于免疫治疗的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用药学活性量的至少一种根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;或这根据方面O-2或O-3的组合物。

[1242] 方面R-5:至少一种根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;或这根据方面O-2或O-3的组合物在制备用于预防和/或治疗至少一种本发明的免疫相关疾病和病症、和/或用于根据方面R-1至R-3的一种或多种方法的药物组合物中的用途。

[1243] 方面R-6:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体,根据方面K-1至K-19中任一项的多肽,根据方面L-1至L-21中任一项的化合物或构建体,或根据方面L-22或L-23中任一项的单价构建体;或这根据方面O-2或O-3的组合物,其用于预防和/或治疗至少一种本发明的免疫相关疾病和病症。

[1244] 片段方面

[1245] 方面S-1:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体的部分或片段。

[1246] 方面S-2:根据方面S-1的部分或片段,其能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1247] 方面S-3:根据方面S-1或S-2中任一项的部分或片段,能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1248] 方面S-4:根据方面S-1至S-3中任一项的部分或片段,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1249] 方面S-5:根据方面S-1至S-4中任一项的部分或片段,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1250] 方面S-6:化合物或构建体,其包含下述或基本上由其组成:根据方面S-1至S-4中任一项的一个或多个部分或片段,且任选地还包含一个或多个其它基团、残基、部分或结合

单元,任选地通过一个或多个连接子连接。

[1251] 方面S-7:根据方面S-6的化合物或构建体,其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为氨基酸序列。

[1252] 方面S-8:根据方面S-6或S-7的化合物或构建体,其中所述一个或多个连接子(如果存在的话)为一个或多个氨基酸序列。

[1253] 方面S-9:核酸或核苷酸序列,其编码根据方面S-1至S-7中任一项的部分或片段或根据方面S-8的化合物或构建体。

[1254] 方面S-10:组合物,其包含至少一个根据方面S-1至S-7中任一项的部分或片段或根据方面S-6至S-8中任一项的化合物或构建体,或者根据方面S-9的核酸或核苷酸序列。

[1255] 衍生物方面

[1256] 方面T-1:根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的氨基酸序列,或根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体的衍生物。

[1257] 方面T-2:根据方面T-1的衍生物,其能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1258] 方面T-3:根据方面T-1或T-2中任一项的衍生物,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1259] 方面T-4:根据方面T-1至T-3中任一项的衍生物,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1260] 方面T-5:根据方面T-1至T-4中任一项的衍生物,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1261] 方面T-6:根据方面K-1至K-19中任一项的多肽或根据方面L-1至L-23中任一项的化合物或构建体的衍生物。

[1262] 方面T-7:根据方面T-6的衍生物,其能够特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1263] 方面T-8:根据方面T-6或T-7中任一项的衍生物,其能够以10^{-5}至10^{-12}摩尔/升或更少,优选10^{-7}至10^{-12}摩尔/升或更少且更优选10^{-8}至10^{-12}摩尔/升的解离常数(KD)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1264] 方面T-9:根据方面T-6至T-8中任一项的衍生物,其能够以$10^{2}M^{-1}s^{-1}$至约$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,优选$10^{3}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,更优选$10^{4}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$,例如$10^{5}M^{-1}s^{-1}$至$10^{7}M^{-1}s^{-1}$的结合速率(k_{on}-速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1265] 方面T-10:根据方面T-6至T-9中任一项的衍生物,其能够以$1s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,优选$10^{-2}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,更优选$10^{-3}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$,例如$10^{-4}s^{-1}$至$10^{-6}s^{-1}$的解离速率(k_{off}速率)特异性结合IL-17A,IL-17F和/或IL-17A/F(包括其组合)中的任意项。

[1266] 方面T-11:根据方面T-6至T-10中任一项的衍生物,分别与根据方面A-1至A-54,B-1至B-8,C-1至C-5,D-1至D-7,E-1至E-14,F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列、根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体、根据方面K-1至K-19中任一项的多肽、或根据方面

L-1至L-23中任一项的化合物或构建体本身的半衰期相比，其具有至少1.5倍，优选地至少2倍，例如至少5倍，例如至少10倍或超过20倍更长的血清半衰期。

[1267] 方面T-12:根据方面T-1至T-11中任一项的衍生物，分别与根据方面A-1至A-54，B-1至B-8，C-1至C-5，D-1至D-7，E-1至E-14，F-1至F-25或G-1中任一项的相应氨基酸序列、根据方面H-1至H-22中任一项的纳米抗体、根据方面K-1至K-19中任一项的多肽、或根据方面L-1至L-23中任一项的化合物或构建体本身的半衰期相比，其具有以超过1小时，优选地超过2小时，更优选地超过6小时，例如超过12小时，或甚至超过24，48或72小时增加的血清半衰期。

[1268] 方面T-13:根据方面T-1至T-12中任一项的衍生物，其在人中具有至少约12小时，优选地至少24小时，更优选地至少48小时，甚至更优选地至少72小时或更多；例如，至少5天(例如约5至10天)，优选地至少9天(例如约9至14天)，更优选地至少约10天(例如约10至15天)，或至少约11天(例如约11至16天)，更优选地至少约12天(例如约12至18天或更长)，或超过14天(例如约14至19天)的血清半衰期。

[1269] 方面T-14:根据方面T-1至T-13中任一项的衍生物，其是聚乙二醇化的衍生物。

[1270] 方面T-15:化合物或构建体，其包含下述或基本上由其组成：一个或多个根据方面T-1至T-14中任一项的衍生物，且任选地还包含一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元，任选地通过一个或多个连接子连接。

[1271] 方面T-16:根据方面T-15的化合物或构建体，其中所述一个或多个其它基团、残基、部分或结合单元为氨基酸序列。

[1272] 方面T-17:根据方面T-16的化合物或构建体，其中所述一个或多个连接子(如果存在的话)是一个或多个氨基酸序列。

[1273] 方面T-18:核酸，其编码根据方面T-16或T-17的化合物或构建体。

[1274] 方面T-19:组合物，其包含至少一种根据方面T-1至T-14中任一项的衍生物，根据方面T-15至T-17中任一项的化合物或构建体，或根据方面T-18的核酸或核苷酸序列。

[1275] 现将通过下列非限制性实施例和非限制性附图的方式进一步阐释本发明。实施例中所指的本发明的氨基酸序列和本发明的多肽的序列在序列表以及附图5至8中给出。

附图说明

[1276] 图1:在用于阻断hIL-17A-hIL-17RA相互作用的AlphaScreen 中，类别2纳米抗体的IC50测定的示例图。

[1277] 图2:以IL-17A刺激的HT-1080细胞的IL-6分泌。在0.3μg/mL重组人IL-17A及各种浓度的纳米抗体或参照化合物mAb02的存在下，HT-1080细胞的IL-6分泌的代表性剂量响应曲线。结果显示为平均IL-6分泌和STD。

[1278] 图3:以IL-17F刺激的HT-1080细胞的IL-6分泌。在4.5μg/mL重组人IL-17F及各种浓度的纳米抗体或参照化合物mAb B-E52的存在下，HT-1080细胞的IL-6分泌的代表性剂量响应曲线。结果显示为平均IL-6分泌和STD。

[1279] 图4:以IL-17A/F刺激的HT-1080细胞的IL-6分泌。在1.5μg/mL重组人IL-17A/F及各种浓度的纳米抗体或参照化合物mAb02的存在下，HT-1080细胞的IL-6分泌的代表性剂量响应曲线。结果显示为平均IL-6分泌和STD。

[1280] 图5:来自类别1,类别2,类别3和类别4的纳米抗体的氨基酸序列。

[1281] 图6:某些优选的,但非限制性的本发明的多肽的实例的氨基酸序列。

[1282] 图7:某些优选的,但非限制性的经人源化和/或序列优化的本发明的氨基酸序列的实例的氨基酸序列。

[1283] 图8:基于本发明的经人源化和/或序列优化的氨基酸序列的某些优选的,但非限制性本发明的多肽的实例的氨基酸序列。

[1284] 图9:实施例中使用的某些试剂和参照材料的氨基酸序列。

[1285] 图10:表位分类(binning)实验的传感图,其中IL17A被固定,01A01被结合且评估了第二测试纳米抗体的结合(见右侧的表)。

[1286] 图11:表位分类实验的传感图,其中IL17F被固定,07B11被结合且评估了第二测试纳米抗体的结合(见右侧的表)。

[1287] 图12:在之前经静脉内施用所示剂量的IL17MS3086纳米抗体、参照阳性对照mAb02(A),mAb B-F60(B),mAb03(A,B)或阴性纳米抗体(ALB11)或抗体(hIgG1)对照(A,B)的5只BALB/c小鼠的组中,皮下施用rhIL-17A(A)或rhIL-17F(B)后的血清KC水平。结果表示为平均值±SEM/组。用Dunnet post测试以单向ANOVA进行了统计学分析并显示了显著性的值。如贯穿本说明书中所使用的,“Alb11”是指特异性结合人血清白蛋白(HSA)的纳米抗体。包含Alb11序列的ISV具有延长的生物学半衰期,即半衰期延长(HLE)。

[1288] 图13:在雌性猕猴中分别以2mg/kg(n=2)和6mg/kg(n=3)进行单一i.v.推注剂量或以 6mg/kg(n=3)进行单一s.c.剂量之后,IL17MS3086的平均血清浓度-时间特征谱(具有s.d.如果n=3)。

[1289] 图14.研究动物的关节炎评分。以Freund完全佐剂中的牛II型胶原对 5-10只雌性猕猴/组皮下敏化两次,然后每周用IL17MS3086(2.8mg/kg和10mg/kg),mAb03(10mg/kg)或制剂缓冲剂进行皮下处理。另外的组(2只动物)静脉内接受了10mg/kg的塔西单抗以作为阳性对照。每周对关节的炎症进行评分直至第56天并表示为平均值±SEM。

[1290] 图15.研究动物中的血清CRP水平。以Freund完全佐剂中的牛II型胶原对5-10只雌性猕猴/组皮下敏化两次,然后每周用IL17MS3086(2.8mg/kg和10mg/kg),mAb03(10mg/kg)或制剂缓冲剂进行皮下处理。另外的组(2只动物)静脉内接受了10mg/kg的塔西单抗以作为阳性对照。每周测量血清CRP水平直至第56天并报告为mg/dL。结果显示为平均值±SEM。

[1291] 图16.对研究动物的手和脚的放射性评估。以Freund完全佐剂中的牛II型胶原对5-10只雌性猕猴/组皮下敏化两次,然后每周用IL17MS3086(2.8mg/kg和10mg/kg),mAb03(10mg/kg)或制剂缓冲剂进行皮下处理。另外的组(2只动物)静脉内接受了10mg/kg的塔西单抗以作为阳性对照。对关节间隙狭窄和萎缩(评分A)(A)和骨侵蚀或伴随骨侵蚀的建筑性关节破坏(评分B)(B)进行了评分。对于每个个体评分,结果显示为平均值±SEM。

[1292] 图17.对于所有研究动物的组织学评估。以Freund完全佐剂中的牛II型胶原对5-10只雌性猕猴/组皮下敏化两次,然后每周用IL17MS3086(2.8mg/kg和10mg/kg),mAb03(10mg/kg)或制剂缓冲剂进行皮下处理。另外的组(2只动物)静脉内接受了10mg/kg的塔西单抗以作为阳性对照。在第57天的尸体剖检之后,通过对石蜡包埋的组织进行切片并用苏木精-伊红和藏红(safranin-O)染色而制备了右侧腕和PIP关节的玻片标本。显示了对于每个参数具有较高级别的关节发生率(以百分比)。较高级别被定义为+和2个+的评分。

[1293] 图18.研究动物的一般性状况评分。以Freund完全佐剂中的牛II型胶原对5-10只雌性猕猴/组皮下敏化两次，然后每周用IL17MS3086(2.8mg/kg和10mg/kg)，mAb03(10mg/kg)或制剂缓冲剂进行皮下处理。另外的组(2只动物)静脉内接受了10mg/kg的塔西单抗以作为阳性对照。基于表40中描述的标准，每周对动物移动和挂在它们笼子的杆上的方式进行评估和评分。结果为每组的平均值±SEM。

实施例

[1294] 实施例1:IL-17A和IL-17F免疫原的产生和纯化

[1295] 通过用编码人分泌形式的IL-17A(GenBank登录号U32659和附录中的编码序列)(含有6-His C-末端延伸)的质粒DNA转染Hek293细胞来表达人IL-17A。简要地，用质粒DNA和聚乙乙烯亚胺(PolySciences)的混合物孵育悬浮在DMEM:F12培养基(Invitrogen)(含有4ml/L胰岛素-转铁蛋白-硒-X补充剂(Invitrogen)和1％胎牛血清(Invitrogen))中的细胞。90min后，将经转染的细胞1:1在Freestyle培养基(Invitrogen)中稀释，并置于定轨摇床上(37℃、在5％CO2的培养箱中、在160rpm的摇动下)。6天后收集上清液并通过0.22μm膜芯(Millipore)无菌过滤。在装配了Ni离子的Poros 20MC金属螯合亲和性色谱柱(Applied Biosystem)上、继而进行尺寸排阻色谱法(在PBS中、在HiLoad Superdex 75prepgrade 16/60柱上(来自GE Healthcare))来纯化重组蛋白。

[1296] 人IL-17F(GenBank登录号AF384857和附件中的编码序列)被表达为带6-His C-末端标签的蛋白并在与对于人IL-17A所描述的相同的条件下被纯化。

[1297] 实施例2:免疫接种

[1298] 用重组人IL-17A对三只美洲驼(346,347和374)进行免疫接种，目的是诱导重链抗体依赖性体液免疫应答。在第0天，将在完全Freund佐剂中乳化的100μg抗原通过在颈中肌内注射而施用。进行另外的三次注射:每两周分别施用50,25和25μg在不完全Freund佐剂中乳化的抗原。在最后一次加强免疫后的4和8天收集外周血淋巴(PBL)和淋巴结(LN)活组织。

[1299] 类似地，用重组人IL-17F对三只美洲驼(292,293和399)进行免疫接种，且用重组人IL-17A/F异二聚体(在大肠杆菌中产生的且购自R&D SYSTEMS(Cat N°5194-IL/CF))对两只美洲驼(190b和344)进行免疫接种。

[1300] 通过比较在免疫接种起始(第0天)之前收集的样品与通常在三次抗原施用之后(第35天)收集的血清样品的抗原特异性血清滴度而在免疫接种过程中监控体液免疫应答。简要地，用人IL-17A，IL-17F或IL-17A/F包被96-孔Maxisorp板(Nunc，Wiesbaden，德国)。封闭和加入稀释的血清样品后，如下显示抗-IL-17纳米抗体的存在:使用HRP(辣根过氧化物酶)缀合的山羊抗-美洲驼免疫球蛋白(Bethyl Laboratories Inc.，Montgomery，Texas USA)，随后在底物TMB(3,3’,5,5’-四甲基联苯胺)(Pierce，Rockford，IL，USA)的存在下进行酶促反应。

[1301] 实施例3:文库构建

[1302] 根据生产商的说明，使用Ficoll-Hypaque从血液样品制备外周血单核细胞。将从这些细胞和从淋巴结提取的总RNA用作RT-PCR的起始材料来扩增编码纳米抗体的基因片段。将这些片段克隆到噬菌粒载体pAX50中。根据标准的方案(Phage Display of Peptides and Proteins:A Laboratory Manual，Academic Press;1st edition (October 28,1996)

Brian K.Kay,Jill Winter,John McCafferty)制备噬菌体并在过滤灭菌后于4℃存储直至进一步使用。总计,构建了8个噬菌体文库(346,347,374,292,293,399,190b和344),文库大小为4.5x10^7至5x10^8,插入物的百分比为95至100%。

[1303] 实施例4:寻找抗-IL-17A,IL-17F和IL-17A/F纳米抗体的选择

[1304] 为了鉴别识别人和猕猴IL-17A和/或IL-17F和/或IL-17A/F的纳米抗体,用可溶性生物素化的IL-17孵育所述噬菌体文库。猕猴IL-17A和IL-17F是在Hek293细胞中产生的并且如实施例1中所描述地被纯化。两种蛋白均表达自携带附件中提及的编码序列(具有额外的3'端框内6-His-编码核苷酸序列)的质粒。

[1305] 使用硫代-NHS-LC-生物素(Pierce)使猕猴IL-17A,猕猴IL-17F,人IL-17A,人IL-17F和人IL-17A/F生物素化。在涂覆了链霉抗生物素蛋白的磁性珠上从溶液中捕获生物素化的IL-17与噬菌体的复合物。在用PBS/0.05%Tween20进行充分洗涤后,通过加入胰蛋白酶(1mg/ml)洗脱结合的噬菌体。用可溶性生物素化的人和猕猴IL-17A(100,10和1nM)孵育噬菌体文库292,293和399,用可溶性生物素化的人和猕猴IL-17F(100,10和1nM)孵育噬菌体文库346,347和374,并用可溶性生物素化的人IL-17A/F,猕猴IL-17A和猕猴IL-17F(100和1nM)孵育噬菌体文库190b和344。就富集因子(相对于对照而言存在于洗脱物中的噬菌体数目)分析这些第1轮选择的输出物并从这些第一轮输出物挑取单个的克隆。

[1306] 为了鉴别以高亲和性结合的人IL-17F纳米抗体,用低浓度的可溶性生物素化的hIL-17A/F(1000,100,10,1和0.1pM)孵育噬菌体文库292,293和399。也从这些输出物中挑取了单个克隆。为了特异性地鉴别识别人IL-17A和IL-17F及IL-17A/F的纳米抗体,继而采用两种策略。在第一种策略中,用生物素化的hIL-17F(10-1nM)孵育在人和猕猴IL-17A(100,10和1nM)上选择的噬菌体文库346,347 和374的输出物,且用生物素化的hIL-17A(10-1nM)孵育在人和猕猴IL-17F(100,10和1nM)上选择的噬菌体文库292,293和399的输出物。在第二种策略中,使用相同的条件、在连续两轮选择中,在生物素化的hIL-17F(10-1nM)上选择噬菌体文库346,347和374且在生物素化的hIL-17A(10-1nM)上选择噬菌体文库292,293和399。由这些第2轮选择挑取了单个克隆。

[1307] 使所有的单个克隆在96深孔板(1ml体积)中生长。通过添加IPTG至1mM的终浓度而诱导纳米抗体表达。通过冷冻细胞沉淀并在100μl PBS中将它们溶解而制备周质提取物。通过离心去除细胞碎片。作为对照,就对hIL-17A,hIL-17F或hIL-17A/F的结合在ELISA中筛选所选择的周质提取物。简要地,将中性链亲和素(1μg/ml)固定在polysorp微量滴定板(Nunc)上。使用PBS中的4%Marvel封闭自由的结合位点。在含有1/10稀释的周质提取物(含有不同克隆的纳米抗体)的0.1%Marvel/PBS/0.05%Tween20中孵育生物素化的hIL-17(10nM)1小时,然后通过固定的中性链亲和素进行捕获。在孵育和清洗后,使用抗-c-Myc、继以HRP-缀合的抗-小鼠抗体和TMB底物来检测纳米抗体结合。

[1308] 实施例5:利用人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F、通过AlphaScreen测定,筛选周质提取物中的阻断性纳米抗体

[1309] 为了确定纳米抗体的阻断能力,使用AlphaScreen技术(PerkinElmer,Waltham,MA USA)、在基于蛋白的竞争测定中筛选周质提取物。对于IL-17A,IL-17F和IL-17A/F配体与IL-17RA或IL-17RC的不同组合设置了AlphaScreen测定。

[1310] 使用硫代-NHS-LC-生物素(Pierce)将在Hek293细胞中产生的hIL-17A和hIL-17F

以及在大肠杆菌中产生的hIL-17A/F生物素化。将人IL-17RA-Fc(R&D SYSTEMS),和hIL-17RC-Fc嵌合体(如实施例1中所述在Hek293细胞中产生的)捕获在用抗-人Fc纳米抗体涂覆的受体珠子上,所述受体珠子是根据生产商的指导(PerkinElmer)制备的。为了评价抗-IL-17纳米抗体的阻断能力,用生物素化的hIL-17预孵育周质提取物的稀释物。向此混合物中加入IL-17R-Fc,受体珠子和偶联了链霉抗生物素蛋白的供体珠子并在室温下再孵育1小时。使用680nm的激发波长和520nm的发射波长、利用EnVision Multilabel Plate读数仪(PerkinElmer)测量荧光。AlphaScreen信号的减少表明生物素化的hIL-17与IL-17受体的结合被存在于周质提取物中的纳米抗体阻断了。

[1311] 在此筛选过程之后,鉴别了数个类别的纳米抗体:1)抑制IL-17A、而非IL-17A/F与两种受体的相互作用的纳米抗体,2)抑制IL-17A及IL-17A/F与两种受体的相互作用的纳米抗体,3)抑制IL-17F与两种受体的纳米抗体,其中的某些也部分地阻断IL-17A/F,和4)抑制IL-17A和IL-17F与两种受体的相互作用的纳米抗体(称为IL-17A和IL-17F交叉反应纳米抗体)(表1)。

[1312] 表1:使用AlphaScreen测定、在筛选程序中鉴别的纳米抗体类别。(+=阻断性;-=非阻断性;空白=未测试的)

[1313]

纳米抗体类别	性质	AlphaScreen 测定					
		IL-17A-IL-17RA	IL-17A-IL-17RC	IL-17F-IL-17RA	IL-17F-IL-17RC	IL-17A/F-IL-17RA	IL-17A/F-IL-17RC
类别 1	抗-IL-17A	+	+			-	-
类别 2	抗 -IL-17A 和 IL-17A/F	+	+			+	+
类别 3	抗-IL-17F 类型 1			+	+	-	-
	抗-IL-17F 类型 2			+	+	+	-
	抗-IL-17F 类型 3			+	+	-	+
类别 4	交叉反应:抗-IL-17A, IL-17F 和 IL-17A/F	+			+	+	+

[1314] 实施例6:在IL-17A,IL-17F和IL-17A/F上对周质提取物进行的表面等离子体共振分析

[1315] 使用Biacore T100设备、通过表面等离子体共振(SPR)测量了含有抗-IL-17纳米抗体的周质提取物的Off-速率。通过胺偶联将人IL-17A,IL-17F或IL-17A/F共价结合至CM传感芯片表面,其中使用EDC/NHS用于激活和HCl用于灭活。以45μl/min的流速注射含有IL-17中和纳米抗体的周质提取物2分钟,以允许结合至芯片所结合的抗原。然后,以相同的流速将不含周质提取物的结合缓冲液送至所述芯片,以允许结合的纳米抗体的自发解离。从对于不同周质提取物获得的传感图计算了k_{off}-值(k_d)。基于这种Biacore分析,选择了一组具有最佳off-速率的IL-17纳米抗体并进行了测序。测序分析显示出63个不同的抗-IL-17中和性纳米抗体家族(表2)。图5显示了类别1至类别4纳米抗体的所选序列。

[1316] 表2:每种抗-IL-17纳米抗体类型的纳米抗体家族的数目

[1317]

纳米抗体类别	描述	家族的数目
类别 1	抗-IL-17A	14
类别 2	抗-IL-17A 和 IL-17A/F	22
类别 3	抗-IL-17F	18
类别 4	交叉反应:抗-IL-17A,IL-17F 和 IL-17A/F	9

[1318] 还通过确定对于固定的猕猴IL-17A和IL-17F的off-速率,就对于猕猴IL-17的交叉反应性筛选了含有来自类别1,类别2,类别3和类别4的纳米抗体的周质提取物。所有所测试的含有来自类别1,类别2和类别4的纳米抗体的提取物也显示了对猕猴IL-17A的结合,且来自类别3和4的那些显示出对猕猴IL-17F的结合。

[1319] 实施例7:表达和纯化来自各种类别的抗-IL-17A,IL-17F和IL-17A/F纳米抗体

[1320] 基于它们在AlphaScreen测定中的阻断能力和off-速率值选择了5种类别1纳米抗体,12种类别2纳米抗体,10种类别3纳米抗体和9种类别4交叉反应性纳米抗体用于表达和纯化。序列显示在图5中。

[1321] 在500mL的培养体积中、在大肠杆菌TG1细胞中将纳米抗体表达为c-myc,His6-标记的蛋白。通过添加1mM IPTG并允许在37℃下继续3h而诱导了表达。将细胞培养物离心之后,通过冻融沉淀并重悬于dPBS中而制备周质提取物。使用这些提取物作为起始材料用于固定的金属亲和性色谱法(IMAC),其中使用Histrap FF粗制柱(GEHealthcare)。用250mM咪唑从所述柱上洗脱纳米抗体并随后相对于dPBS进行脱盐。为了进行下文所述的基于细胞的测定,通过在50mM辛基β-D-吡喃葡萄糖苷(OGP,Sigma)的存在下进行凝胶过滤而去除内毒素。使用标准LAL-测定确定了内毒素水平。

[1322] 实施例8:使用人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F、在AlphaScreen测定中确定了纯化的纳米抗体的阻断能力

[1323] 对于人配体IL-17A,IL-17F和IL-17-A/F和人受体IL-17RA及IL-17RC之间所有可能的相互作用,在AlphaScreen基于蛋白的竞争测定中确定了属于4个不同类别的36种经纯化的纳米抗体的阻断能力(如实施例7中所描述的)。在室温(RT)下、在15分钟的过程中,用生物素化的hIL-17配体预孵育每种纳米抗体的系列稀释物(从250nM开始,下降至1pM)。不同测定设置中使用的配体浓度列于表3中。向此混合物中加入IL-17RA或IL-17RC Fc-融合,受体珠子和链霉抗生物素蛋白供体珠子并在RT再孵育1小时。对于阻断特异性配体-受体相互作用的纳米抗体观察到了520nm处的剂量依赖性荧光强度减少,且可确定每一种阻断性纳米抗体的IC50值(表4)。阐释所选抗-IL-17纳米抗体对IL-17A-IL-17RA相互作用的阻断能力的示例图显示在图1中。包括了抗-IL-17A和IL-17A/F特异性Fab片段Fab01作为阳性对照。

[1324] 表3:用于确定纳米抗体的IC50值的AlphaScreen测定中使用的IL-17 配体和IL-17受体浓度的概况

[1325]

测定设置 配体–受体组合	配体浓度 (nM)	受体浓度(nM)
IL-17A – IL-17RA	0.26	0.26
IL-17A – IL-17RC	0.64	0.64
IL-17F – IL-17RA	1.60	0.64
IL-17F – IL-17RC	0.10	0.26
IL-17A/F – IL-17RA	0.64	1.60
IL-17A/F – IL-17RC	0.10	0.26

[1326] 表4:在不同的AlphaScreen测定中所确定的各种阻断性抗-IL-17纳米抗体的IC50值。nb:非阻断性;N/A:不适用

[1327]

纳米抗体	纳米抗体类别	IL-17A – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17A – IL-17RC (IC50, pM)	IL-17F – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17F – IL-17RC (IC50, pM)	IL-17A/F – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17A/F – IL-17RC (IC50, pM)
01D02	类别 1	130	363	nb	nb	71660	94650
01G03	类别 1	325	1147	nb	nb	nb	nb
02E03	类别 1	256	778	nb	nb	nb	>250000
03B08	类别 1	80	384	nb	nb	nb	nb
03E05	类别 1	58	380	nb	nb	> 250000	nb
01D06	类别 2	618	1521	nb	nb	401	198
02A08	类别 2	126	419	> 250000	> 250000	170	87
02A10	类别 2	115	381	nb	nb	199	248
03C07	类别 2	84	371	nb	nb	366	565
04A02	类别 2	399	837	nb	nb	1960	3173
04B09	类别 2	67	252	nb	nb	121	169
04B10	类别 2	68	366	nb	nb	95	52
04F09	类别 2	99	468	nb	nb	3978	3149
04G01	类别 2	14	217	nb	nb	67	39
09D10	类别 2	211	1122	nb	69400	9020	8655
09G10	类别 2	46	323	nb	nb	101	120
11A06	类别 2	81	461	nb	>250000	140	39
06E11	类别 3	nb	nb	799	71	nb	952
07B09	类别 3	nb	nb	614	19	部分	89

[1328]

07B11	类别 3	nb	nb	1104	15	部分	58
08A08	类别 3	nb	nb	3843	1297	nb	19660
08B07	类别 3	nb	nb	761	108	> 250000	nb
08H01	类别 3	nb	nb	323	33	部分	259

[1329] 表4(续):

[1330]

纳米抗体	纳米抗体类别	IL-17A – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17A – IL-17RC (IC50, pM)	IL-17F – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17F – IL-17RC (IC50, pM)	IL-17A/F – IL-17RA (IC50, pM)	IL-17A/F – IL-17RC (IC50, pM)
12A09	类别 3	nb	nb	1842	612	> 250000	33210
16A04	类别 3	>77870	>131000	1093	52	90360	389
24B08	类别 3	nb	nb	491	42	138	部分
24G10	类别 3	nb	nb	476	23	部分	47
01A01	类别 4	51	211	16180	13500	102	46
10A04	类别 4	78140	>250000	746	220	37740	15640
11C08	类别 4	2119	4798	2255	488	3252	1162
13B03	类别 4	56	202	2114	848	79	31
13B05	类别 4	118	249	719	603	464	944
13E02	类别 4	67	187	395	214	71	117
13E05	类别 4	159	1091	1100	286	862	315
17C01	类别 4	66	169	296	168	264	801
18B05	类别 4	173	408	36640	13260	231	87
Fab01	N/A	787	1115	nb	nb	2736	5842

[1331] 实施例9:使用IL-17A,IL-17F和IL-17A/F、在基于细胞的测定中经纯化的纳米抗体的阻断活性

[1332] 还使用基于HT-1080细胞的测定评估了经纯化的纳米抗体的阻断能力,其中研究了hIL-17A,hIL-17F或hIL-17A/F对HT-1080细胞诱导的IL-6分泌的剂量依赖性抑制。实验方案如下:在补充了10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素-链霉素溶液(P-S)的Dulbecco最少必需培养基(DMEM)(称作完全培养基)中在37℃和5%CO_2下培养人HT- 1080纤维肉瘤细胞(ATCC号CCL-121)。对于细胞产生和每周传代,将细胞以2x10^4细胞/cm^2接种到T75培养瓶中。

[1333] 为了进行体外刺激测定,将100μL DMEM(加上2.5%FBS和0.25%P-S)中的3x10^4HT-1080细胞分布到平底96-孔板中并孵育过夜。在进行刺激的当天,替换了80μL的培养基。在PBS中进行了纳米抗体或抗-IL-17A mAb02参照化合物的7个连续的1:3稀释(从100μg/mL的起始浓度开始),并向每孔HT-1080细胞中加入了10μL的每种纳米抗体或mAb02稀释溶液,对于纳米抗体是一式两份,而对于mAb02是一式四份。纳米抗体或参照化合物mAb02的终浓度为10μg/mL至0.0045μg/mL。在PBS中对抗-IL-17F mAb参照化合物mAb B-E52(Diaclone,**Besançon**,France)进行了7个连续的1:3稀释,从500μg/mL的起始浓度开始,并且向每孔HT-1080细胞加入了10μL的每种mAb B-E52稀释溶液。参照化合物mAb B-E52的最终浓度范围为100μg/mL至0.045μg/mL。单独用于刺激物或单独用于载体的对照孔接受了10μL PBS,一式四份。

[1334] 在加入特定刺激物之前,将平板在37℃、5%CO_2下孵育30min。对于用人IL-17A进行的刺激,将10μL重组人IL-17A溶液以3μg/mL(在PBS中)(IL-17A的终浓度:0.3μg/mL)加入每个相应的孔中。对于用人IL-17F进行刺激,将10μL重组人IL-17F溶液以45μg/mL(在PBS中)(终浓度IL-17F:4.5μg/mL)加入每个相应的孔中。对于用人IL-17A/F进行的刺激,将10μ

L重组人IL-17A/F溶液以15μg/mL(PBS中)(终浓度IL-17A/F:1.5μg/mL)加入每个相应的孔中。仅有载体的阴性对照孔接受10μL PBS。

[1335] 以5％CO2、在37℃下将平板孵育24小时。收获上清液,将其转移到96-孔板中,并在-80℃下储存。使用商业IL-6ELISA测定(Human Duoset IL-6ELISA,R&D SYSTEMS,Abingdon,UK)、按照制造商说明确定了1:3或1:4稀释的上清液(在PBS加上1％牛血清白蛋白中稀释)中的人IL-6水平。使用Fluostar OPTIMA读数仪(BMG Labtech,Offenburg,Germany)进行了450nM处的光密度读取(OD),从使用内部IL-6标准物的OD读数计算的四参数对数曲线拟合推测了每个样品的IL-6浓度。

[1336] 对于数据分析,对于每种纳米抗体,估测了纳米抗体化合物的摩尔质量为15kDa。参照mAb的摩尔质量被估测为150kDa。从配对的数据化合物浓度/IL-6浓度对于每个实验计算了IC50和Emax,其中使用了XLFit软件(ID Business Solutions,Guilford,UK)和如下式中给出的四参数对数拟合:y＝A+((B-A)/(1+((C/x)^D))),其中A是最小y,B是最大y,C是Log IC50,而D是斜率因子。使用XLFit计算了多个实验中每个化合物的平均IC50,Emax和各自的STD。

[1337] 如图2和表5中所示,类别1,类别2和类别4纳米抗体以及参照化合物mAb02以浓度依赖性方式抑制HT-1080细胞中由IL-17A诱导的IL-6分泌。

[1338] 如图3和表6中所示,类别3和类别4纳米抗体(除17C01和18B05之外)以及参照化合物B-E52以浓度依赖性方式抑制HT-1080细胞中由IL-17F诱导的IL-6分泌。

[1339] 如图4和表7中所示,类别2,类别3(除08A08和08B07之外)和类别4纳米抗体以及参照化合物mAb02以浓度依赖性方式抑制HT-1080细胞中由IL-17A/F诱导的IL-6分泌。

[1340] 表5:抗-IL-17单价纳米抗体和参照化合物对人纤维肉瘤HT-1080细胞中IL-17A-诱导的IL-6产生的抑制。结果被表示为N次实验的平均±SD。NI:没有观察到抑制;N/A:不适用的

[1341]

纳米抗体	纳米抗体类别	刺激物 IL-17A		
		IC50 (nM)	Emax (%)	N
02E03	类别 1	16.4 ± 9	99.3 ± 5	3
03E05	类别 1	4.0 ± 3	100.0 ± 6	2
01D02	类别 1	4.8 ± 3	101.0 ± 6	2
01G03	类别 1	68.3 ± 33	85.7 ± 5	3
03B08	类别 1	3.6 ± 3	98.5 ± 5	2
02A08	类别 2	8.8 ± 7	102.7 ± 10	3
03C07	类别 2	4.2 ± 4	101.0 ± 6	3
04B09	类别 2	3.2 ± 3	105.7 ± 6	3
04G01	类别 2	5.4 ± 7	112.7 ± 9	3
09G10	类别 2	4.0 ± 3	99.0 ± 0	2
11A06	类别 2	4.0 ± 3	98.5 ± 2	2
01D06	类别 2	42.8 ± 38	98.3 ± 5	3
02A10	类别 2	4.3 ± 4	103.7 ± 9	3
04A02	类别 2	12.6 ± 10	102 ± 7	3
04B10	类别 2	5.1 ± 4	99.7 ± 12	3
04F09	类别 2	9.7 ± 10	111.3 ± 13	3
09D10	类别 2	8.5 ± 5	93.5 ± 1	2
06E11	类别 3	NI	NI	2
07B09	类别 3	NI	NI	2
07B11	类别 3	NI	NI	2
08H01	类别 3	NI	NI	2
16A04	类别 3	NI	NI	2
24B08	类别 3	NI	NI	2
24G10	类别 3	NI	NI	2
08A08	类别 3	NI	NI	2
08B07	类别 3	NI	NI	2
12A09	类别 3	NI	NI	2
01A01	类别 4	2.7 ± 2	104.0 ± 10	3
11C08	类别 4	130.1 ± 64	73.0 ± 1	2
13B03	类别 4	2.9 ± 1	101.0 ± 0	2
13B05	类别 4	14.0 ± 3	104.0 ± 6	4
13E02	类别 4	3.5 ± 2	102.5 ± 2	2
13E05	类别 4	12.3 ± 1	101.0 ± 7	2
17C01	类别 4	15.1± 5	104.8 ± 4	4
10A04	类别 4	65.4 ± 17	31.5 ± 6	2

[1342]

18B05	类别 4	20.6 ± 21	103.7 ± 3	3
mAb02	N/A	3.9 ± 4	99.1 ± 5	20
mAb B-E52	N/A	NI	NI	2

[1343] 表6:抗-IL-17单价纳米抗体和参照化合物对人纤维肉瘤HT-1080细胞中IL-17F-诱导的IL-6产生的抑制。结果被表示为N次实验的平均±SD。NI:没有观察到抑制;N/A:不适用的

[1344]

纳米抗体	纳米抗体类别	刺激物 IL-17F		
		IC50 (nM)	Emax (%)	N
02E03	类别 1	NI	NI	3
03E05	类别 1	NI	NI	2
01D02	类别 1	NI	NI	2
01G03	类别 1	NI	NI	3
03B08	类别 1	NI	NI	2
02A08	类别 2	NI	NI	2
03C07	类别 2	NI	NI	2
04B09	类别 2	NI	NI	2
04G01	类别 2	NI	NI	2
09G10	类别 2	NI	NI	2
11A06	类别 2	NI	NI	2
01D06	类别 2	NI	NI	2
02A10	类别 2	NI	NI	2
04A02	类别 2	NI	NI	2
04B10	类别 2	NI	NI	2
04F09	类别 2	NI	NI	2
09D10	类别 2	NI	NI	2
06E11	类别 3	88.0 ± 20	70.5 ± 6	2
07B09	类别 3	75.1 ± 15	71.8 ± 12	4
07B11	类别 3	57.5 ± 23	67.0 ± 14	2
08H01	类别 3	85.5 ± 16	71.5 ± 1	2
16A04	类别 3	112.4 ± 22	100.0 ± 6	4
24B08	类别 3	141.4 ± 43	84.3 ± 9	4
24G10	类别 3	90.6 ± 17	78.8 ± 7	4
08A08	类别 3	206.0 ± 105	62.0 ± 8	2
08B07	类别 3	174.5 ± 23	77.0 ± 14	2
12A09	类别 3	105.2 ± 28	91.0 ± 10	2

[1345]

01A01	类别 4	206.2 ± 87	47.2 ± 12	3
11C08	类别 4	222.6 ± 86	84.5 ± 15	2
13B03	类别 4	149.2 ± 38	85.5 ± 11	2
13B05	类别 4	249.0 ± 137	43.0 ± 8	4
13E02	类别 4	103.6 ± 15	86.5 ± 11	2
13E05	类别 4	115.0 ± 9	123.5± 22	2
17C01	类别 4	NI	NI	4
10A04	类别 4	111.9 ± 14	102.0 ± 10	2
18B05	类别 4	NI	NI	3
mAb02	N/A	NI	NI	2
mAb B-E52	N/A	62.4 ± 27	84.0 ± 11	20

[1346] 表7:抗-IL-17单价纳米抗体和参照化合物对人纤维肉瘤HT-1080细胞中IL-17A/F-诱导的IL-6产生的抑制。结果被表示为N次实验的平均±SD。NI:没有观察到抑制;ND:没有做;N/A:不适用的

[1347]

纳米抗体	纳米抗体类别	刺激物 IL-17A/F		
		IC50 (nM)	Emax (%)	N
02E03	类别 1	NI	NI	3
03E05	类别 1	NI	NI	2
01D02	类别 1	NI	NI	2
01G03	类别 1	NI	NI	3
03B08	类别 1	NI	NI	2
02A08	类别 2	26.2 ± 16	109.0 ± 1	2
03C07	类别 2	27.8 ± 17	102.0 ± 3	2
04B09	类别 2	22.7 ± 10	102.0 ± 17	2
04G01	类别 2	34.7 ± 0.5	104.5 ± 2	2
09G10	类别 2	22.2 ± 0.1	107.5 ± 25	2
11A06	类别 2	28.1 ± 8	106.5 ± 9	2
01D06	类别 2	51.1 ± 0.2	79.5 ± 23	2
02A10	类别 2	29.2 ± 16	98.5 ± 9	2
04A02	类别 2	70.4 ± 4	67.6 ± 23	2
04B10	类别 2	59.2 ± 13	97.0 ± 23	2
04F09	类别 2	45.9 ± 37	68.5 ± 6	2
09D10	类别 2	124.4 ± 131	55.0 ± 7	2
06E11	类别 3	7.2 ± 5	57.5 ± 4	4
07B09	类别 3	12.4 ± 9	70.3 ± 6	4

[1348]

07B11	类别 3	15.1 ± 13	71.0 ± 1	2
08H01	类别 3	15.9 ± 14	62.5 ± 4	2
16A04	类别 3	48.2 ± 32	95.0 ± 10	4
24B08	类别 3	18.1 ± 11	50.5 ± 18	4
24G10	类别 3	28.9 ± 14	72.8 ± 14	4
08A08	类别 3	NI	NI	2
08B07	类别 3	NI	NI	2
12A09	类别 3	100.5 ± 108	41.5 ± 4	2
01A01	类别 4	27.8 ± 17	102.0 ± 3	2
11C08	类别 4	91.2 ± 4	89.5 ± 13	2
13B03	类别 4	26.8 ± 3	112.5 ± 13	2
13B05	类别 4	35.5 ± 15	108.5 ± 7	4
13E02	类别 4	21.7 ± 4	108.5 ± 11	2
13E05	类别 4	26.0 ± 9	159.5 ± 35	2
17C01	类别 4	41.8 ± 25	107.3 ± 12	2
10A04	类别 4	122.1 ± 19	79.5 ± 18	2
18B05	类别 4	37.1 ± 4	118.0 ± 1	3
mAb02	N/A	18.4 ± 11	91.3 ± 12	17

[1349] 实施例10:在IL-17A,IL-17F和IL-17A/F上对纯化的纳米抗体进行的SPR分析

[1350] 如实施例6中所述使用Biacore T100装置通过SPR测量了在AlphaScreen测定和细胞测定中显示出最佳潜力的抗-IL-17纳米抗体的Off-速率。从对不同纳米抗体获得的传感图中计算了k_{off}-值并显示在表8中。

[1351] 表8:在Biacore中确定的,人IL-17结合抗-IL-17纳米抗体的Off-速率。

[1352]

纳米抗体类别	纳米抗体	hIL-17A 的 koff (s-1)	hIL-17F 的 koff (s-1)	hIL-17A/F 的 koff (s-1)
类别 1	01D02	4，4E-04*	NB*	NB*
类别 1	01G03	4，5E-04*	NB*	NB*
类别 1	02E03	9，0E-04*	NB*	NB*
类别 1	03B08	1，0E-04*	NB*	NB*

[1353]

类别 1	03E05	1，0E-04*	NB*	NB*
类别 2	01D06	9，7E-04*	NB*	1，3E-03*
类别 2	02A08	4，2E-04	NB*	1，5E-04
类别 2	02A10	2，2E-04	NB*	2，8E-04
类别 2	03C07	2，0E-04	NB*	7，6E-04
类别 2	04A02	1，3E-03*	NB*	1，1E-02*
类别 2	04B09	2，7E-04	NB*	3，5E-04
类别 2	04B10	4，0E-04	NB*	5，0E-04
类别 2	04F09	6，3E-04	NB*	8，1E-03
类别 2	04G01	1，8E-04	NB*	2，3E-04
类别 2	09D10	1，5E-04*	NB*	1，7E-03*
类别 2	09G10	1，2E-04	NB*	1，3E-04
类别 2	11A06	1，6E-04	NB*	3，8E-05

[1354] 表8(续)：

[1355]

纳米抗体类别	纳米抗体	hIL-17A 的 koff (s-1)	hIL-17F 的 koff (s-1)	hIL-17A/F 的 koff (s-1)
类别 3	06E11	NB*	3，10E-04	4，4E-03
类别 3	07B09	NB*	1E-03 - 1E-04	1E-03 - 1E-04
类别 3	07B11	NB*	1，50E-04	4，7E-04
类别 3	08A08	NB*	4，8E-02	7，9E-03
类别 3	08B07	NB*	1，9E-03	2，0E-01
类别 3	08H01	NB*	8，8E-04	1，1E-03
类别 3	12A09	NB*	1，0E-02 – 1，0E-03	1，7E-02
类别 3	16A04	NB*	5，30E-04	3，0E-03
类别 3	24B08	NB*	<1，0E-05	<1E-04
类别 3	24G10	NB*	1，6E-04	<1E-04
类别 4	01A01	8，5E-05	2，6E-02	2，7E-04
类别 4	10A04	<2E-04*	4，8E-03	1，5E-02
类别 4	11C08	7，9E-03	1，3E-02	6，3E-03
类别 4	13B03	6，3E-05	5，8E-03	3，6E-05
类别 4	13B05	3，0E-04	6，3E-02	6，8E-04
类别 4	13E02	1，3E-04	3，6E-03	7，1E-05
类别 4	13E05	1，6E-03	1，3E-02	1，9E-03
类别 4	17C01	2，9E-04	5，6E-02	7，5E-04
类别 4	18B05	2，2E-04	1，4E-01	1，2E-04

[1356] NB＝无结合(以*标记的off-速率是在周质提取物上测量的,其它是在纯化的蛋白上测量的)

[1357] 实施例11:抗-IL-17纳米抗体的物种交叉反应性

[1358] 使用结合ELISA评估了所选的一组抗-IL-17纳米抗体与其它物种的IL-17的结合。用来自不同物种的IL-17A或IL-17F以1μg/ml(PBS中)包被了96-孔Maxisorp板(Nunc,Wiesbaden,Germany)。在用PBS/1%酪蛋白封闭后,以250nM(在PBS/0.1%酪蛋白/0.05%Tween20中)的浓度加入了抗-IL-17纳米抗体。HRP(辣根过氧化物酶)缀合的抗-myc(Serotec,MCA 2200P)被用于检测,其中使用esTMB作为底物。在如实施例1中对于人IL-17A和F所描述的相同的条件下、使用Hek293细胞表达了来自狨,小鼠或豚鼠来源的IL-17A,以及来自狨,小鼠和大鼠来源的IL-17F。大鼠IL-17A是在购自eBioscience(San Diego,CA,USA;Cat Nr 14-8170)的大肠杆菌中生产的。类别2和类别4纳米抗体均与狨IL-17A交叉反应,但是不与小鼠、大鼠或豚鼠IL-17A交叉反应(表9)。大多数类别3和类别4的纳米抗体与狨IL-17F交叉反应,虽然程度较低。这些纳米抗体不与小鼠或大鼠IL-17F交叉反应(表10)。

[1359] 表9:ELISA中抗-IL-17纳米抗体与来自人,狨,小鼠,大鼠和豚鼠来源的IL-17A相结合的OD值

[1360]

纳米抗体类别	纳米抗体	人 IL-17A	狨IL-17A	小鼠 IL-17A	大鼠 IL-17A	豚鼠IL-17A
类别2	02A08	1，945	1，953	-0，001	0，002	0，002
类别2	03C07	1，704	1，699	-0，004	0，003	0，004
类别2	04B09	1，817	1，842	0，000	0，001	0，006
类别2	04G01	1，897	1，932	-0，001	0，004	0，008
类别2	09G10	1，635	1，582	-0，001	0，003	0，006
类别2	11A06	1，691	1，707	0，004	0，008	0，007
类别3	06E11	0，073	-0，003	-0，001	0，006	0，006
类别3	07B09	0，005	0，005	-0，001	0，003	0，009
类别3	07B11	0，030	0，186	-0，003	0，005	0，007
类别3	08H01	0，022	0，431	-0，002	0，006	0，007
类别3	16A04	0，043	0，019	-0，002	0，003	0，008
类别3	24B08	0，103	0，129	-0，002	0，004	0，012
类别3	24G10	0，009	0，122	-0，001	0，004	0，008
类别4	01A01	1，830	1，839	-0，003	0，004	0，008
类别4	11C08	1，710	0，671	-0，005	0，002	0，002
类别4	13B03	1，948	1，936	-0，001	0，004	0，004
类别4	13B05	1，824	1，911	-0，006	0，003	0，001
类别4	13E02	1，787	1，846	-0，001	0，003	0，006
类别4	13E05	1，957	1，889	0，004	0，003	0，006
类别4	17C01	1，826	1，843	-0，001	0，000	0，007

[1361]

[1362] 表10:ELISA中抗-IL-17纳米抗体与来自人,狨,小鼠和大鼠来源的IL-17F相结合的OD值

[1363]

纳米抗体类别	纳米抗体	人 IL-17F	狨 IL-17F	小鼠 IL-17F	大鼠 IL-17F
类别 2	02A08	-0，014	-0，0005	-0，0005	0，0035
类别 2	03C07	-0，016	-0，0015	0，0005	0，0015
类别 2	04B09	-0，015	0，0025	-0，0025	0，0015
类别 2	04G01	-0，016	0，0005	-0，0005	-0，0005
类别 2	09G10	-0，018	0，0045	-0，0005	0，0025
类别 2	11A06	0，673	0，0225	0，0455	0，0045
类别 3	06E11	2，593	2，123	0，0215	0，0085
类别 3	07B09	1，872	1，0855	-0，0015	0，0025
类别 3	07B11	1，849	1，6395	-0，0005	-0，0105
类别 3	08H01	1，767	0，5515	-0，0005	0，0045
类别 3	16A04	1，736	1，6365	-0，0015	0，0015
类别 3	24B08	1，815	1，7625	-0，0015	0，0035
类别 3	24G10	1，96	1，6365	-0，0005	0，0025
类别 4	01A01	0，612	0，2195	-0，0005	0，0005
类别 4	11C08	1，655	1，4045	-0，0025	0，0005
类别 4	13B03	1，656	1，3255	-0，0005	0，0085
类别 4	13B05	0，712	0，445	0，0205	0，0095
类别 4	13E02	1，099	0，248	0，0155	0，0255
类别 4	13E05	1，771	0，3375	0，0005	0，0025
类别 4	17C01	0，772	0，0525	-0，0005	0，0025

[1364] 实施例12:抗-IL-17纳米抗体的特异性

[1365] 通过使用Biacore T100装置由SPR测量的抗-IL-17纳米抗体对于人IL-17B(Peprotech Cat N°200-28),IL-17C(R&D SYSTEMS,Cat N°234-IL/CF),IL-17D(Peprotech 200-27)或IL-17E(Peprotech Cat N°200-24)的结合能力,评估了所选的一组抗-IL-17纳米抗体02A08,03C07,04B9,04G1,09G10,11A06(类别2),06E11,07B09,07B11,08H01,16A04,24G10(类别3),和01A01,11C08,13B03,13B05,13E02,13E05,17C01(类别4)的脱靶结合。人IL-17B,IL-17C,IL-17D或IL-17E均是在大肠杆菌中表达的,且通过胺偶联(使用EDC/NHS用于活化和HCl用于灭活)共价结合于CM传感芯片表面。以45μl/min的流速注射纯化的纳米抗体或对照mAb(抗-hIL-17B Mab1248,抗-hIL-17E Mab1258,抗-hIL-17C Mab1234,抗-hIL-17D Mab1504,R&D SYSTEMS)2分钟以允许与结合于芯片的抗原结合。然后,以相同的流速将结合缓冲液送至所述芯片,以允许经结合的纳米抗体或抗体的自发解离。所有的对照抗体都结合其各自的靶标,但是测试的纳米抗体不结合人IL-17B,IL-17C,IL-17D或IL-17E。

[1366] 实施例13:使用定点诱变进行表位作图(mapping)

[1367] A.突变体IL17A和IL17F的设计

[1368] 人IL-17A和F是对称的二聚体,在单体的单链上定义了相应的突变组。突变的网络

以对称的方式分布在二聚体的表面上。突变的具体清单如下:

[1369] 对于IL-17A:K38E,K38A,D42A,N45A,N45Q,R46A,H54A,K70A,K70Q,R72A,H73A,L74A,I77A,D80A,N82K,N82A,Y85A,H86A,N88A

[1370] 对于IL-17F:S39E,S39A,N43A,R47A,T55A,T55H,Q71A,Q71K,R73A,N74A,L75A,I78A,Q81A,K83N,K83A,I86A,S87A,S87H,N89A

[1371] 所有所选的位置都被突变为丙氨酸,其是中性的氨基酸、通常在蛋白结构的大多数位置都被很好地容忍。在某些位置也使用了除Ala之外的其它氨基酸,以引入更剧烈的变化。如之前所提及的,所有这些位置涵盖IL-17A和F的表面的一半。

[1372] B.筛选方法的原理

[1373] 通过定点诱变获得了带FLAG-标签的IL-17A和F的单氨基酸突变体,将其在HEK-293细胞中瞬时表达并通过ELISA测试它们的纳米抗体结合。比较每一种纳米抗体对单IL-17突变体的结合并相对于相同纳米抗体对于野生型细胞因子的结合进行归一化。使用多克隆特异性抗-IL-17抗体作为阳性对照来检查突变体分子的结构完整性。

[1374] C.通过定点诱变构建单IL-17突变体

[1375] 通过原本由Stratagene描述的Quick Change诱变PCR方案的改编版本,用诱变寡核苷酸引入了IL-17A和F细胞因子中的单氨基酸突变。与原始方案的主要差别在于仅使用一种引物而非两种,有义链的序列就足够了以及使用了来自Roche的Pwo DNA聚合酶(Cat N°03789403001)而非来自Stratagene的Pfu Turbo DNA聚合酶。两种细胞因子均在其C-末端具有FLAG标签并且被克隆到表达载体pTT5(Durocher Y等人,Nuclei Acid Res.2002,30,E9)中用于在哺乳动物细胞中表达。通过对全长IL-17A或IL-17F编码基因的DNA序列分析证实了最终的构建体。

[1376] D.单IL-17突变体在哺乳动物细胞中的瞬时表达

[1377] 通过在补充了10%FCS,2mM L-谷氨酰胺,100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素的D-MEM/F-12(1:1)培养基(Invitrogen cat no21331-020)中培养HEK-293细胞、以6-孔板形式进行了重组的带Flag-标签的IL-17A和-F突变体以及参照亲本野生型细胞因子的小规模生产。根据供应商推荐的方案,使用了来自Mirus Bio Corporation的TransIT-LT1转染试剂(cat no MIR-2305)。在含有血清的培养基中进行了转染。简要地,使用2.5μg无LPS小提质粒DNA/6-孔板的孔进行转染并且孵育时间为48至72小时。

[1378] E.用于检测纳米抗体与IL-17突变体结合的ELISA方案

[1379] 以多克隆兔抗-**FLAG®**表位(DYKDDDDK)抗体(Covance #PRB-132P)以2μg/ml(PBS中),pH 7.4,在4℃下过夜包被Nunc-Immuno板Maxisorp(invitrogen,Nunc#439454)。在PBST(含有0.05%Tween20的PBS)中清洗平板3次,用含有IL-17-FLAG-标签突变体的未稀释的纯的组织培养上清液在37℃下孵育1小时30分钟。用PBST清洗平板3次并用含有2%BSA的PBS在37℃下封闭2小时。用PBST清洗平板3次并以5μg/ml(在PBS pH 7.4中)向孔中加入不同的抗-IL17HIS和cmyc-标签的单价纳米抗体。在37℃下孵育平板2小时然后用PBST清洗3次。然后以1/5000稀释(在PBS pH 7.4中)向孔中加入第二HRP-缀合兔多克隆6X His **tag®** (HHHHHH)抗体(Abcam#ab1187)。将平板在室温(RT)下孵育45min,用PBST清洗3次并加入100μl/孔的四甲基联苯胺(TMB)ELISA过氧化物酶底物溶液(Uptima#UP664781)。将平板在RT下放置5min,用1M H2SO4封闭并在450nm处读取OD。为了证实单IL-17突变体和野生

型细胞因子被表达、结构上良好地折叠并且被抗-FLAG抗体良好地捕获，使用多克隆抗-IL17A或-F作为一抗、继以HRP-缀合的二抗。对于IL-17A和IL-17F构建体，分别使用了多克隆山羊IgG抗-人IL-17A(Life span，#LS-C37027)和多克隆山羊IgG抗-人IL-17F(R&D SYSTEMS，#AF1335)；继以HRP-缀合的牛抗-山羊IgG(H+L)用于检测(Jackson ImmunoResearch#805-035-180)。

[1380] 类别2纳米抗体识别的表位

[1381] 鉴别了五个残基位置，它们对于所有的A-阻断者和X-反应性纳米抗体表位是共有的:L74，Y85，H73，N82和R72(表11)。L74和Y85对于所述表位而言是关键的位置，并且在所有情形(除了一个情形之外)中，它们强烈影响纳米抗体结合。所选纳米抗体与这两个突变体的结合亲和性总是至少低于野生型结合的50％，并且在大多数情形中低于25％。除了Y85对于4B09之外，其中结合亲和性是野生型蛋白的60％。鉴于我们的结果，L74可清楚地被归类为热点。在更低的程度上，H73也似乎是对于所有表位都非常重要的残基。少数位置将A-阻断者与X-反应性纳米抗体区别开。N88被发现唯独地存在于X-反应性纳米抗体的表位中(除11C08之外)。相反，发现H54或K70在A-阻断者的表位中，但很少在X-反应性纳米抗体的表位中。在IL-17A上的A-阻断者和X-反应性表位之间5个共同的残基位置中，三个在IL-17F中具有不同的氨基酸(Y85I，H73N和N82K)。这提示X-反应性纳米抗体的表位不必须在相关蛋白间完全相同。构成表位的氨基酸组中某种程度的变化性是被容忍的。然而，两个关键的残基(L74，Y85)在IL-17F(L75，I86)中具有相同的对应者。

[1382] 类别4纳米抗体识别的表位

[1383] 仅相对于IL-17突变体测试了X-反应性纳米抗体13B03和13E02作为Fc融合。与对于IL-17A相比，它们对于IL-17F的亲和性平均为低10倍。对于IL-17A，L75和I86(IL-17A中L74和Y85的等同残基)是对于IL-17F而言所有纳米抗体的表位中的关键位置。此外，我们的结果表明I78也是对于IL-17F而言所有纳米抗体表位中的关键残基。后一结果是难以解释的，因为我们对于IL-17A中的等同位置(I77)、甚至对于X-反应性纳米抗体没有观察到类似的行为。对于IL-17A所观察到的平均A-阻断者和X-反应性表位之间的差别对于IL-17F是不可能的，因为对应的实验数据组是有限的(由于单价形式的弱结合，仅测试了两个交叉反应纳米抗体)。

[1384] 对于结合受体复合物IL-17RA和IL-17RC的两条链测试了所有的突变体。关于IL-17A获得的结果表明R46强烈地涉及两个受体链的结合位点(数据未显示)。这一数据与IL-17F和IL-17RA之间复合物的X-射线结构(Ely等人，Nature Immunology 10，1245-1251，2009)相结合，提供了某些线索:测试的大多数纳米抗体的表位有可能与IL-17A上的受体结合位点部分重叠。

[1385] 从下面的表11中，变得清楚的是，Y85是重要的残基，因为其影响所测试的所有3种纳米抗体对IL-17A的结合。N88对于交叉-(X)-反应性纳米抗体是关键的但是对于其它的不是。

[1386] 类别3纳米抗体识别的表位

[1387] 对于抗-IL-17F特异性纳米抗体，鉴别了IL-17F上的4个位置为关键的:R73，I86和N89，有趣地，它们对应于也被显示对于纳米抗体是关键的、IL-17A上的位置L74，Y85和N88。R47看起来是关键的，但是对于IL-17A(R46)没有见到。

[1388] 表11:相对于多克隆抗-IL-17A的结合,对纳米抗体与IL-17A单丙氨酸突变体的结合百分比进行了归一化

[1389]

人IL-17A突变体	R46	L74	H54	N78	D80	Y85	N88
类别2	90	13,6	18	100	100	12	93
类别4	92	9,6	81	100	95	29	9
类别4	89	9,2	100	100	100	11	38
人IL-17F突变体	R47	R73	I86	N89			
类别3	14,2	18,3	2,8	1,7			

[1390] 实施例14:单价纳米抗体相对于IL-17受体的表位分类

[1391] 为了研究所选的抗-IL-17纳米抗体是否分别结合IL17A、IL-17F、IL-17RA、IL-17RC上的重叠表位,设置了Biacore上的表位分类实验。受体(IL-17RA或IL-17RC)通过其人Fc-尾部被包被在芯片上的抗-人IgG-Fc抗体捕获。随后,在表面上注射与纳米抗体复合的IL-17A或IL-17F的混合物。使用了IL-17A或IL-17F的浓度,对此理论计算显示出复合物形成对于IL-17而言>99%。没有观察到任何类别2或类别4纳米抗体-IL-17A复合物与IL-17RA的结合(表12),表明这些纳米抗体与IL-17RA结合IL-17A上类似的表位。对于类别3纳米抗体,仅有一种纳米抗体-IL-17F复合物(24B08-IL-17F)显示出与IL17RC结合(表12),表明此纳米抗体不同于IL-17RC与IL-17F上的表位结合。对于类别4纳米抗体,仅2种纳米抗体-IL-17F复合物没有结合IL-17RC;11C08,以及13E02。01A01,13B03和13E05-IL-17F复合物显示出少量结合,而13B05和17C01显示出显著结合,表明由这些纳米抗体识别的IL-17F表位仅与IL-17RC部分重叠。

[1392] 表12:IL-17-纳米抗体复合物与固定的IL-17RC或IL-17RA的Biacore结合%

[1393]

纳米抗体	纳米抗体类别	% Biacore 结合(IL-17A-NB)-IL-17RA	% Biacore 结合(IL-17F-NB)-IL-17RC
02A08	类别 2	0，46	
03C07	类别 2	-0，08	
04B09	类别 2	-1，39	
04G01	类别 2	-0，43	
09G10	类别 2	2，05	
11A06	类别 2	-0，35	
06E11	类别 3		8，17
07B09	类别 3		5，17
07B11	类别 3		6，67
08H01	类别 3		9，17
16A04	类别 3		4，84
24B08	类别 3		59，88
24G10	类别 3		8，51
01A01	类别 4	-1，04	12，01
11C08	类别 4	3，25	6，34
13B03	类别 4	-2，24	15，68

[1394]

纳米抗体	纳米抗体类别	% Biacore 结合(IL-17A-NB)-IL-17RA	% Biacore 结合(IL-17F-NB)-IL-17RC
13B05	类别 4	-0，89	35，03
13E02	类别 4	-1，04	7，17
13E05	类别 4	0，54	15，51
17C01	类别 4	-2，01	32，53

[1395] 为了证实大多数类别2和类别4纳米抗体识别IL-17A上的重叠表位的事实，进行了SPR实验，其中将人IL17A固定在传感芯片上，类别4纳米抗体01A01被结合，然后将来自类别2或类别4的第二测试纳米抗体送至所述芯片。如果没有观察到RU水平的增加，则测试纳米抗体与01A01结合重叠的表位。对于所有所测试的纳米抗体(除了11A06)均是这种情形，再次证实了此纳米抗体结合IL-17A上的不同表位。结果显示在图10中。

[1396] 类似地，通过固定人IL-17F，类别3纳米抗体07B11的结合，以及随后来自类别3或类别4的第二测试纳米抗体的结合，显示了所有那些纳米抗体识别重叠的表位，除了24B08之外，这再次证实了上文所述的观察。结果显示在图11中。

[1397] 实施例15:产生具有半衰期延长(HLE)的多价野生型抗-IL-17纳米抗体

[1398] 为了产生阻断IL-17A，IL-17F和IL-17A/F的半衰期延长的纳米抗体产品，设计了单价纳米抗体。类别2(IL-17A和IL-17A/F-阻断性，还在附图中以A显示)和类别3纳米抗体

(IL-17F-阻断性,还以F显示)被组合成为A-F或F-A组合。类别4(IL-17A-IL-17F交叉反应纳米抗体,还以X显示),被设计成为二价构建体X-X或与类别3纳米抗体的组合F-X或X-F。对于半衰期延长,选择的是将构建体与抗-HSA纳米抗体ALB8或Fc-部分融合。

[1399] 设计具有ALB8 HLE的野生型纳米抗体

[1400] 选择了在DNA水平上制备各种A-F,F-A,X-X,F-X和X-F组合,并且也改变了ALB8纳米抗体的位置,其或者是在抗-IL-17纳米抗体之间(在两个位点都通过9GS-连接子相连),或者是在构建体的C末端,其中两个抗-IL-17纳米抗体通过35GS-连接子相连而ALB8通过9GS-连接子被连接于中间的纳米抗体。用作单价纳米抗体的构建块显示在表13中。

[1401] 表13:被选作构建块用于所设计的构建体的纳米抗体。仅以粗体表示的交叉反应纳米抗体被用于F-X和F-X组合中。

[1402]

类别2(A)	类别3(F)	类别4(X)
02A08	06E11	01A01
03C07	07B11	11C08
04B09	08H01	13B03
04G01	16A04	13B05
09G10	24G10	13E02
11A06		13E05

[1403] 所选的50种多价纳米抗体在巴斯德毕赤酵母中被表达为带有c-myc,His6-标签的蛋白(氨基酸序列显示在图6中)。纳米抗体表达的诱导是通过逐步添加甲醇发生的。含有经分泌的纳米抗体的澄清培养基被用作起始材料,用于固定金属亲和性色谱法(IMAC),继以脱盐,产生了90%的纯度(如通过SDS-PAGE评估的)。适当时,应用WO 2010/125187中描述的方法来进一步改善表达和折叠。

[1404] 设计具有Fc HLE的野生型纳米抗体

[1405] 构建了与Fc-尾部融合的二价交叉反应纳米抗体。用交叉反应纳米抗体01A01,13E02和13B03制备了Fc-融合。用来自人IgG1C→S 的铰链区域(序列:EPKSSDKTHTCPPCP)或美洲驼IgG2b的长铰链区域(EPKTPKPQPQPQPQPNPTTESKCPKCP)制造了构建体。还使用了下述两种类型的信号肽用于在Hek-293-6E细胞中表达后分泌这些纳米抗体:一种来自VH3-23(hIgG HC),具有序列MEFGLSWLFLVAKIKGVQC;一种来自小鼠种系,具有序列MEWSWVFLFFLSVTTGVHS。在Hek-293-6E细胞中瞬时转染Fc-构建体,且所表达的纳米抗体被分泌到培养基(75-400ml Freestyle培养基)中。在转染后3天收获所述培养基并且使用蛋白A色谱法(Mab Select Sure)、继以尺寸排阻色谱法来纯化Fc-融合的纳米抗体。

[1406] 实施例16:使用人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F、在AlphaScreen测定中具有ALB8HLE的纯化的多价野生型抗-IL-17纳米抗体的阻断能力

[1407] 如实施例8中所描述的,在AlphaScreen IL-17A-IL-17RA,IL-17F-IL-17RC和IL-17-A/F-RA测定中测试了50种多价纳米抗体,但是使用了表14中所示的优化的配体和受体浓度,并且使用每种纳米抗体的系列稀释物(从50nM开始,降至0.181pM)。

[1408] 表14:在AlphaScreen测定中用于确定多价纳米抗体的IC50值的IL-17配体和IL-17受体的优化浓度的概况

[1409]

测定设置配体–受体组合	浓度 配体(nM)	浓度 受体(nM)
IL-17A – IL-17RA	0.10	10
IL-17F – IL-17RC	0.05	3
IL-17A/F – IL-17RA	0.32	4

[1410] 基于抑制的效力和最大水平，选择了14种最佳的多价纳米抗体用于进一步的表征。对于其中的9种，在所有的6个Alphascreen测定中测量了IC50。此外，研究了是否Alphascreen测定中HSA的存在影响IC50。为此，在不存在或存在5μM HSA的情况下重复了IL-17A-IL-17RA，IL-17F-IL-17RC和IL-17A/F-IL-17RA测定。对于其它的五种纳米抗体，仅测量了在IL-17A-IL-17RA和IL-17F-IL-17RC测定中的效力。结果总结在表15中。所有的纳米抗体都显示出非常好的效力，虽然X-X形式在阻断IL-17F-受体相互作用方面效力较小。HSA的存在对于效力没有主要影响。

[1411]

表 15：源自 Alphascreen 的、所选的 14 种格式化的野生型抗-IL17 纳米抗体的组的 IC50-值的总结，nd = 未测定的

特异性	纳米抗体 ID	构建体	IC50 (pM) AlphaScreen							
			IL17A-RA	IL17A-RA + HSA	IL17A-RC	IL17F-RA	IL17F-RC	IL17F-RC + HSA	IL17A/F-RA	IL17A/F-RA + HSA	IL17A/F-RC
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	115	185	130	369	41	54	97	131	47
F - A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	87	92	146	819	29	36	99	130	68
F - A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	161	203	367	1094	46	56	128	95	51
X - X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	116	72	171	564	189	177	85	90	45
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	64	67	167	408	102	113	101	86	104
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	63	83	183	456	23	28	98	90	39
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	99	70	170	328	17	22	142	124	50
X - F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	130	111	152	619	30	35	122	99	59
F - X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	78	86	138	543	22	27	99	100	36

[1412]

表 15 (续):

特异性	纳米抗体 ID	构建体	IC50 (pM) AlphaScreen							
			IL17A-RA	IL17A-RA + HSA	IL17A-RC	IL17F-RA	IL17F-RC	IL17F-RC + HSA	IL17A/F-RA	IL17A/F-RA + HSA	IL17A/F-RC
A - F	IL17MS0110	04G01-35GS-16A04-9GS-ALB8	45	nd	nd	nd	48	nd	nd	nd	nd
F - A	IL17MS0154	16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8	56	nd	nd	nd	47	nd	nd	nd	nd
X - X	IL17MS1005	13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02	56	nd	nd	nd	363	nd	nd	nd	nd
X - F	IL17MS2117	13B03-35GS-16A04-9GS-ALB8	nd	nd	nd	nd	30	nd	nd	nd	nd
X - F	IL17MS2131	13E02-35GS-16A04-9GS-ALB8	44	nd	nd	nd	20	nd	nd	nd	nd

[1413] 实施例17:使用人IL-17A或IL-17F、在竞争ELISA中,具有ALB8HLE的纯化的多价交叉反应抗-IL-17纳米抗体相对于Fc HLE的阻断能力

[1414] 在竞争ELISA中，将携带ALB8HLE，13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8和13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03的格式化的纳米抗体的效力与携带Fc-HLE，SH-Fc-(GS)2-13E02和13B03-SH-Fc 13B03-LH-Fc的相同纳米抗体的效力进行比较。为此，以1μg/ml(在PBS中)的浓度分别包被了IL-17RA、IL-17RC。分别用生物素化的IL-17A(12pM)、IL-17F(10pM)孵育纳米抗体或参照化合物的系列稀释物并且用extravidin-HRP检测了与受体的结合。在两种测定中，与其单价对应物相比，所有的格式化的纳米抗体都显示出改进的效力并且大多数纳米抗体具有比参照化合物更好的效力，如表16中所示。

[1415] 表16:在竞争ELISA中确定的多价抗-IL17纳米抗体的IC50值

[1416]

测试化合物	IC50 竞争 ELISA IL17A –RA (pM)	IC50 竞争 ELISA IL17F –RC (pM)
13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	20	148
13B03-SH-Fc	20	3364
13B03-LH-Fc	31	292
SH-Fc-(GS)2-13B03	44	350
13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	102	534
SH-Fc-(GS)2-13E02	112	267
13B03	121	91600
13E02	420	3020
mAB02	914	
B-F60 mAB		1200

[1417] 实施例18:使用人IL-17A，IL-17F和IL-17A/F、在存在或不存在HSA时，在基于细胞的测定中纯化的格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体的阻断活性

[1418] 对于9种具有ALB-HLE的格式化的纳米抗体和4种Fc-融合的纳米抗体，研究了对hIL-17A，hIL-17F或hIL-17A/F诱导的HT-1080细胞的IL-6分泌的剂量依赖性抑制。以1500细胞/孔将人HT-1080纤维肉瘤细胞接种在96-孔平底板中。制备纳米抗体、mAB02参照化合物或抗-IL-17F B-F60mAb参照化合物的系列1:3稀释并将其添加至含有HT-1080细胞的孔中，产生的终浓度为10μg/mL至0.0045μg/mL(对于纳米抗体和mAB02)以及100μg/mL至0.045μg/mL(对于mAB B-F60)。在第一次实验中，如是加入纳米抗体(表17)，在第二次实验中，用100μM HSA预孵育纳米抗体(表18)。在添加具体的刺激物之前，将平板在37℃、5％CO_2下孵育30min，所述刺激物为人IL-17A(终浓度为1nM)，人IL-17F(终浓度为15nM)或人IL-17A/F(终浓度为5nM)。在37℃、5％CO2下将平板再孵育24小时。收获上清液，将其转移到96-孔板中，并且使用商业IL-6ELISA测定来确定人IL-6的水平。如表17中所示，所有的纳米抗体对于阻断IL-17A活性均具有相似的效力(IC_{50}在0.19-0.78nM的范围内)，无论形式或HLE如何。对于所有的纳米抗体，阻断IL-17F活性的效力也是相似的(IC_{50}的范围为2.7-8.2nM)。如表18中所示(与表17相比)，在测定中存在100μM HSA对于纳米抗体的效力没有影响。

[1419] 表17:没有HSA时，格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体或参照化合物对人纤维肉瘤HT-1080细胞中人IL-17A或IL-17F诱导的IL-6产生的抑制。结果表示为N(1至7)个实验的平

均值±SD。

[1420]

特异性	纳米抗体或参照	构建体	IC50 (nM) hIL-17A	Emax (%)	IC50 (nM) hIL-17F	Emax (%)
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	0.38±0.1	102±1	4	87
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	0.25	105	5.9	110
F-A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	0.83	105	7.35±2	102±3
X-X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.45±0.03	101±1	6.4±5	101±4
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	0.47±0.04	102±3	6.45±2	97.5±1
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.60±0.1	102±	8.05±0.2	97±5
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	0.78±0.1	103±4	8.2±0.6	96±7
X-F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	0.28	101	6.6	111
F-X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	0.7	100	6.3	99
X-X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0.19±0.1	100±6	2.7±2.9	96±4
X-X	MSB0010619	SH-Fc-(GS)2-13E02	0.31±0.3	102±5	4.9±3.5	98±6
X-X	MSB0010618	SH-Fc-(GS)2-13B03	0.37±0.3	100±6	5.7±3.2	94±14
X-X	MSB0010493	13B03-SH-Fc	0.19±0	100±4	5.8±0.3	105±15
A	mAb02		0.59±0.4	99±2	ND	ND
F	B-F60 mAb		ND	ND	3.9±3.12	93±10

[1421] 表18:存在100μM HSA时,格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体或参照化合物对人纤维肉瘤HT-1080细胞中人IL-17A、IL-17F或IL-17A/F诱导的IL-6产生的抑制。结果表示为N(N＝2或*N＝1)个实验的平均值±SD。

[1422]

性质	纳米抗体或参照	构建体	IC50 (nM) hIL-17A	Emax (%)	IC50 (nM) hIL-17F	Emax (%)	IC50 (nM) hIL-17A/F	Emax (%)
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	1.00 ± 0.6	97 ± 1	7.3 ± 1.3	89.5 ± 1	1.01 ± 0.1	83 ± 3
F - A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	0.85 ± 0.5	98 ± 0	14.8 ± 10.2	91.5 ± 5	0.34 ± 0.1	78 ± 3
F - A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	1.95 ± 0.6	98 ± 1	8.5 ± 3.5	85.0 ± 8	1.47 ± 0.5	72 ± 15
X - X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	1.55 ± 1.2	96 ± 1	10.8 ± 3.2	86.5 ± 6	0.53 ± 0.4	78 ± 8
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	1.00 ± 0.6	97 ± 0	14.8 ± 3.6	81 ± 3	0.43 ± 0.1	78 ± 6
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.85 ± 0.4	97 ± 0	4.1 ± 3.1	91.5 ± 1	0.61 ± 0.4	72 ± 9
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	0.90 ± 0.7	96 ± 6	8.3 ± 0.5	91.5 ± 8	0.44 ± 0.0	86 ± 2
X - F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	*0.44	*100	*5.7	*93	0.57 ± 0.1	85 ± 4
F - X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	1.05 ± 0.4	95 ± 6	5.2 ± 4.6	93.5 ± 8	0.72 ± 0.5	87 ± 8
X - X	MSB0010530	13B03-LH-Fc	0.95 ± 0.8	97.5 ± 1	15.6 ± 0.07	75 ± 4	ND	ND
X - X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0.85 ± 0.5	98.5 ± 2	15.3 ± 1.3	80.5 ± 2	ND	ND
A	mAb02		0.65 ± 0.2	96 ± 3	ND	ND	3.94 ± 5.4	74 ± 9
F	mAb B-F60		ND	ND	5.8 ± 2.6	84 ± 7	ND	ND

[1423] 实施例19:通过人IL-17A与IL-17F的组合刺激的、HT-1080细胞中纯化的格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体的双重抑制

[1424] 作为下一个步骤,研究了当用人IL-17A和IL-17F的组合刺激HT-1080细胞时,格式化的纳米抗体是否能够以剂量依赖性方式抑制IL-6分泌。以不同的浓度组合IL-17A与IL-17F:1)1nM IL-17A+15nM IL-17F,2)5nM IL-17A和5nM IL-17F,3)15nM IL-17A和15nM IL-17F。所测试的纳米抗体组显示出非常好的双重抑制活性(表19)。

[1425]

表 19:使用人 IL-17A 和人 IL-17F 的组合，HT-1080 生物测定中某些格式化的 WT 抗-IL-17 纳米抗体的 IC50-值。结果表示为 N 个实验（N= 2 或*N=1）的平均值± SD。ND: 未做。

特异性	纳米抗体或参照	构建体	IC50 (nM) hIL-17A (1nM)	IC50 (nM) hIL-17F (15 nM)	IC50 (nM) IL-17A+IL-17F (1+15nM)	IC50 (nM) IL-17A+IL-17F (5+5nM)	IC50 (nM) IL-17A+IL-17F (15+15nM)
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	0.38 ± 0.1	*4	*1.03	*3.11	*10.3
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	0.47 ± 0.04	6.45 ± 2	*0.82	*1.64	*4.9
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.60 ± 0.1	8.05 ± 0.2	*3.23	*2.77	*10.5
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	0.78 ± 0.1	8.2 ± 0.6	*3.76	*3.02	*11.2
A	mAb02		0.48 ± 0.2	ND	ND	ND	ND
A+ F	mAb02+ mAb B-F60		ND	ND	*1.03	*1.23	*5.3
F	mAb B-F60		ND	2.5 ± 1.6	ND	ND	ND

[1426]

表 20: 使用猕猴 IL-17A 或 IL-17F，HT-1080 生物测定中格式化的抗-IL-17 纳米抗体的 IC50-值。结果被表示为 N（1 至 5）个实验的平均值± SD。NI = 非抑制性

特异性	纳米抗体 ID	构建体	IC50 (nM) 猕猴 IL17A	Emax (%)	IC50 (nM) 猕猴 IL17F	Emax (%)
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	0.52	100	ND	ND
X - X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.86	102	3.8 ± 4.3	98 ± 16
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	0.88	102	NI	NI
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	0.76	101	3.6 ± 0.4	93 ± 21
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	1.02	100	4.5 ± 4.9	94 ± 20
X - X	MSB0010606	13E02-LH-Fc	0.19 ± 0.09	101 ± 7	NI	NI
X - X	MSB0010619	SH-Fc-(GS)2-13E02	0.29 ± 0.09	100 ± 6	8.3±6	87 ± 21
X - X	MSB0010618	SH-Fc-(GS)2-13B03	0.37 ± 0.21	98 ± 4	5.0 ± 4	103 ± 16
X - X	MSB0010493	13B03VHH-SH-Fc	0.21	106	3.8	111

[1427] 实施例20:使用猕猴IL-17A和IL-17F,在基于细胞的测定中纯化的格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体的阻断活性

[1428] 研究了HT-1080细胞中猕猴IL-17A(1nM)和IL-17F(15nM)诱导的IL-6分泌的剂量依赖性抑制。所有的单价纳米抗体对于人和猕猴IL-17A及IL-17F都显示出相等的效力,预期多价和Fc纳米抗体也将是同等有效的。所测试的纳米抗体(表20)的确是这种情况,除了IL17MS1013(13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8)和MSB0010606(13E02-LH-Fc)之外,其显示对于猕猴IL-17F没有抑制。

[1429] 实施例21:携带ALB8HLE的格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体与人血清白蛋白的结合

[1430] 对于14种携带ALB8HLE的格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体,使用Biacore、通过表面等离子体共振确定了其结合人血清白蛋白的off速率(表21)。所有的纳米抗体显示出5.4E-03至6.6E-03s-1范围内的相似的off-速率。这比单独的ALB8的off-速率(1.65E-03s-1)略高,当将ALB8与其它纳米抗体构建块融合时通常观察到这种情况,因此,这些off-速率是可接受的。

[1431] 表21:与单独的ALB8的亲和力相比,ALB8HLE抗-IL-17纳米抗体对HSA的亲和性

[1432]

特异性	纳米抗体 ID	构建体	K_{off} (s-1)
A - F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	6，60E-03
A - F	IL17MS0110	04G01-35GS-16A04-9GS-ALB8	6，10E-03
F - A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	5，80E-03
F - A	IL17MS0154	16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8	5，70E-03
F - A	IL17MS0166	24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8	5，90E-03
X - X	IL17MS1003	13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03	5，80E-03
X - X	IL17MS1005	13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02	5，80E-03
X - X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	6，40E-03
F - X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	5，40E-03
F - X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	5，70E-03
X - F	IL17MS2042	01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10	6，30E-03
F - X	IL17MS2081	07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8	6，60E-03
X - F	IL17MS2117	13B03-35GS-16A04-9GS-ALB8	6，00E-03
X - F	IL17MS2131	13E02-35GS-16A04-9GS-ALB8	6，20E-03

[1433] 实施例22:使用KinExA技术,格式化的野生型抗-IL17纳米抗体的亲和性确定

[1434] 使用KinExA确定了有限组的格式化纳米抗体的亲和性。如表22中所示,当纳米抗体被格式化时,有可被测量的确定的亲合效果,此效果在IL-17F上特别明显,例如对于格式

化为13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8或为Fc-融合的交叉反应性纳米抗体13E02X-X，对于格式化为Fc-融合的交叉反应纳米抗体13B03X-X，以及对于格式化为16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03和16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02的两种纳米抗体F-X。如预期的，对于A-F构建体没有观察到亲合效果，但是亲合性不是必需的因为构建块已经具有高亲和性。对于Fc-融合构建体，具有长铰链的13B03-Fc似乎比具有铰链的13B03-Fc提供更高的亲合效果。

[1435] 表22:如在KinExA中确定的、某些单价和格式化的野生型抗-IL-17纳米抗体及参照化合物结合人IL-17A及IL17-F的亲和性

[1436]

特异性	纳米抗体 ID	构建体	纳米抗体浓度 (pM)	Kd (pM) IL-17A-6HIS	Kd (pM) IL-17F-6HIS
A		04G01	600	13.4	
A		04B09	600	20.7	
X		01A01	200	1.3	
X		13B03	500	22.5	4910.0
X		13E02	500	35.9	3625.0
F		16A04	100		19.4
F		07B11	600		12.8
X-X		13B03-SH-Fc	300	0.2	132.3
X-X		13B03-LH-Fc	50	2.0	20.0
X-X		13B03-LH-Fc	10	0.5	22.3
X-X		SH- (GS)2-Fc-13B03	100		144.8

[1437] 表22(续)：

[1438]

特异性	纳米抗体 ID	构建体	conc 纳米抗体 (pM)	Kd (pM) IL-17A-6HIS	Kd (pM) IL-17F-6HIS
X-X		SH- (GS)2-Fc-13B03	10	0.1	
X-X		13E02-SH-Fc	100	9.0	155.5
X-X		13E02-SH-Fc	30	3.6	
X-X		13E02-LH-Fc	600		2040.0
X-X		SH-(GS)2-Fc-13E02	100		11.8
X-X	IL17MS1013	13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8	300	0.3	230.0
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8	50	7.0	
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB9	100		17.9
A-F	IL17MS0089	02A08-35GS-16A04-9GS-ALB9	300		156.4
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	50	5.0	
F-A	IL17MS0141	07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8	100		10.5
F-X	IL17MS2022	16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03	50	4.2	4.6
F-X	IL17MS2024	16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02	50	4.6	1.7
A		mAb02 Fab	200	362.8	
A		mAb02 IgG	500	112.2	
A		mAb02 IgG	100	255.6	
F		B-E52 mAB	600		643.0

[1439] 实施例23:序列优化

[1440] 选取纳米抗体IL17MS04G01(A)(SEQ ID NO:635),IL17MS16A04(F)(SEQ ID NO:648),IL17MS13E02(X)(SEQ ID NO:664)和IL17MS13B03(X)(SEQ ID NO:662)用于进行进一步人源化和序列优化。如此,仍有可能制备所有形式的A-F/F-A,X-F/F-X和X-X。人源化是这样的过程:其中亲本野生型纳米抗体®序列被突变以产生与人VH3-JH种系共有序列更相同的纳米抗体®序列。序列优化涉及替代序列中的一个或多个特定的氨基酸残基以改进所述纳米抗体的一种或多种(所需)特性。此类序列优化的某些实例在本文中的进一步描述中被提及并且例如包括而不限于:改善长期稳定性或在储存下的性质的取代、增加在所需宿主细胞或宿主生物体中的表达水平的取代,和/或去除或减少(不希望的)翻译后修饰(例如糖基化或磷酸化)的取代,这同样取决于所需的宿主细胞或宿主生物体。将FR中在纳米抗体®和人VH3-JH种系共有之间不同的特定氨基酸(除了所谓的标志残基之外)改变为人

对应物，使得蛋白结构、活性和稳定性被保持完整。还将亲本野生型纳米抗体®氨基酸序列与纳米抗体®的美洲驼IGHV种系氨基酸序列进行了比对(在纳米抗体®相对于美洲驼IGHV种系的BlastP分析中被鉴别为最高命中)，并且在某些情形中引入了朝向美洲驼种系的突变以增加纳米抗体的稳定性，这被定义为骆驼源化。

[1441] 例如且没有限制地，当研究IL17MS04G01的人源化和序列优化时，发现IL17MS04G01中的8个氨基酸残基可被取代用于人源化/骆驼源化目的并且发现1个可能的氨基酸残基可被取代用于改善化学稳定性。在IL17MS04G01的序列优化过程中，构建了12个IL17MS04G01版本(基本的变体和11个额外的变体)。基本的变体(IL17MS3010)含有5个取代:A14P,A74S,E81Q,K83R和Q108L。除了这些改变之外，在其它的变体中引入了E1D,Q18L,T23A和A84P取代并进行了研究。使用PCR重叠延伸方法从寡核苷酸合成了它们。在大肠杆菌中表达了所述构建体并且通过IMAC和脱盐进行了纯化。

[1442] 通过表面等离子体共振就它们的hIL-17结合能力、以及在Alphascreen中就它们的中和活性评价了所选的数个变体。还使用Lightcycler(Roche)、在DSC或热漂移测定中测试了所述变体的热稳定性。在此测定中，在宝石橙存在下、在不同的pH下孵育纳米抗体变体并且应用了温度梯度。当所述纳米抗体开始变性时，宝石橙结合且所测量的荧光突然增加，如此，对于特定的pH可确定熔化温度。分析在两轮中进行，在第一轮中，评估了基于基本变体的单突变和组合突变，并且基于这些结果，制成了两个最终的变体，并且研究了E1D突变的影响。引入了这些突变来防止可能的焦谷氨酸盐形成。结果被总结在表23和24中。

[1443] 在表24,26,28,30,33和34中：

[1444] -“IC50基于细胞的测定hIL-17A”和“IC50hIL17A”分别是指实施例9中描述的使用hIL-17A的基于细胞的测定；

[1445] -“IC50基于细胞的测定hIL-17F”和“IC50hIL17F”分别是指实施例9中描述的使用hIL-17F的基于细胞的测定；

[1446] -“IC50基于细胞的测定hIL-17A/F”和“IC50hIL17A/F”分别是指实施例9中描述的使用hIL-17A/F的基于细胞的测定。

[1447] 表23:IL17MS04G01的第一轮序列优化变体的分析结果

[1448]

ID	突变	平均IC50 Alpha-screen IL-17A-IL-17RA (pM)	koff hIL-17A (s-1)	koff IL-17A/F (s-1)	Tm，在pH 7 (℃) TSA	Tm (℃) DSC
IL17MS04G01	WT	93	1.80-1.16E-04	2.30-1.70E-04	73.13-75	74.5
IL17MS3010 基本	A14P，A74S，E81Q，K83R，Q108L	184	1.30E-04	2.17E-04	74.79	74.4
IL17MS3011	基本+Q18L	139	1.32E-04	2.23E-04	77.28	
IL17MS3012	基本+T23A	101	1.37E-04	2.28E-04	71.47	69.5
IL17MS3013	基本+A84P	81	1.16E-04	1.85E-04	78.11	76.3
IL17MS3015	基本+Q18L，A84P	171				79.8
IL17MS3016	基本+T23A，A84P	177				72.7
IL17MS3017	基本+Q18L，T23A，A84P	163	1.44E-04	2.42E-04	76.45	76.1

[1449]

表 24：IL17MS04G01 的第二轮序列优化变体的分析结果

ID	突变	平均 IC 50 Alphascreen IL-17A-IL-17RA (pM)	IC50 基于细胞的测定 hIL-17A (pM)	IC50 基于细胞的测定 hIL-17A/F (pM)	IC50 IL-17A-IL-17RA 竞争 ELISA (pM)	koff hIL-17A (s-1)	koff 猕猴 IL-17A (s-1)	koff IL-17A/F (s-1)	Tm，在 pH 7 (℃) TSA	Tm (℃) DSC
IL17MS04G01	WT	93	710	7550	122	1.16E-04	3.20E-04	1.70 – 2.30 E-04	73 - 75	74.5
IL17MS3060	基本+ E1D, Q18L，A84P	81	930	5500	181	1.50E-04	1.54E-04	2.09E-04	81	81.6
IL17MS3061	基本+ E1D, Q18L, T23A，A84P	27	940	8150		1.46E-04	1.81E-04	1.95E-04	76.5	77.6

[1450] 在受体阻断测定中，发现了所有的变异都被良好地耐受，在效力方面没有显著改变(与野生型相比最多有2倍不同)。此外，off-速率数据与野生型在相同的范围内。Q18L和

A84P对于Tm有正面影响。然而,T23A对Tm有负面影响并因此从最终的变体中被忽略。

[1451] 从第二轮分析(表24),可得出下述结论:E1D突变对Tm或效力没有影响。IL17MS3060的Tm比WT高7℃,IL17MS3061的Tm仅比WT高2.5℃,因此IL17MS3060/3015成为了最终的变体,其在受体阻断测定中的效力与野生型相当,并且在基于细胞的HT-1080测定中、在hIL-17A和h-IL17A/F上的效力与WT在相同的范围内。IL17MS3060在人IL-17A,人IL-17A/F和猕猴IL-17A上的off-速率与WT的off-速率相似。基于AbM定义(见Antibody Engineering,Vol 2by Kontermann&Dübel(Eds),Springer Verlag Heidelberg Berlin,2010),IL17MS3060的框架区中%框架同一性为88.8%,而对于IL17MS3015为89.9%。

[1452]

表 25：对选自文库筛选的 IL17MS13B03 的序列优化变体的分析结果，A-RA = hIL-17A- IL-17RA Alphascreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC Alphascreen

ID	突变 (基本= A14P，A74S，K83R，Q108L)	IC50 A-RA 与 WT 相比的倍数差别	IC50 F-RC 与 WT 相比的倍数差别 WT	koff (s-1) IL-17A	koff (s-1) IL-17F	koff IL-17A/F (s-1)	Tm，pH 7 (℃)
IL17MS 13B03	WT	1.0	1	1.31E - 2.08E-04	7.92E-03	6.21E-05 - 1.25E-04	80
IL17MS3044	基本+ S11L			2.12E-04	7.76E-03	2.53E-04	79
IL17MS3045	基本+ T40A			2.70E-04	7.94E-03	6.16E-04	83
IL17MS3046	基本+ N61A			2.81E-04	8.48E-03	5.15E-04	81
IL17MS3048	基本+ D82aN			2.95E-04	8.74E-03	6.65E-04	81.5
IL17MS3050	基本+ D16G			2.67E-04	8.55E-03	5.75E-04	82
IL17MS3051	N29F	1.4	0.4	2.05E-04	2.16E-03	3.96E-04	75
IL17MS3052	N29S	0.9	0.5	2.89E-04	4.39E-03	5.18E-04	78
IL17MS3053	S30T	1.3	1.2	2.58E-04	9.82E-03	5.20E-04	78
IL17MS3043	基本+ D16G，D79Y			2.76E-04	8.11E-03	5.85E-04	91
IL17MS3049	基本+ T40A，D79Y			1.50E-04	7.57E-03	2.48E-04	91
IL17MS3047	基本+ S11L，D16G，T40A，N61A，D79Y，D82aN	1.1	0.7	2.52E-04	3.48E-03	5.38E-04	94.5

[1453] 类似地且不受限制地，当研究IL17MS13B03(SEQ ID NO 662)的人源化和序列优化时，发现了IL17MS13B03中的10个氨基酸残基可被取代用于人源化目的。在此情形中是制备

了基本变体，其含有突变A14P，A74S，K83R和Q108L。然后，构建了在位置11，16，40，61，79和82aN处有2^5*3＝96个置换的基本突变的微型文库。构建了两个另外的文库以随机化位置29和30，以清除脱酰胺位点N29S30。

[1454] 将所述文库转化到TG1中，并挑取了单独的克隆且在96孔板中培养。制备了周质提取物，对其进行了测序并就off-速率进行了筛选。突变对于off-速率没有主要影响。纯化了所选的构建体以在Alphascreen中检测效力并且确定Tm。结果总结在表25中。

[1455] 证实了大多数所研究的突变体对于13B03的效力或off-速率没有主要影响，仅N29S和N29F突变似乎改善了对于人IL-17F的效力。因为N29F引起Tm的降低，选择了N29S来进一步详细阐述。

[1456] 所有其它的突变显示出Tm的略微增加，且D79Y突变甚至引起Tm增加11℃。产生了第二轮变体，其中包括了所有的人源化突变和N29S突变。比外，评估了E1D突变在对防止位置E1上20％焦谷氨酸盐形成中的作用。此外，包括了F34M突变。通过测量受体阻断效力(在基于蛋白的竞争测定和基于细胞的测定中)，off-速率和Tm确定进行了评估，并且呈现在表26中。与WT相比，对于新变体观察到了Tm的巨大增加。变体对于IL17A阻断的效力与野生型相当，然而，所述变体对于IL-17F的效力显著增加了。最终的变体成为IL17MS3067和IL17MS3068(在纳米抗体位于多价构建体的N末端的情形中，其包含E1D突变)。基于AbM定义，对于IL17MS3067框架区中的％框架同一性为88.8％，对于IL17MS3068为89.9％。

[1457] 此外且同样是没有限制的，当研究IL17MS13E02的人源化和序列优化时，发现了IL17MS13E02中的8个氨基酸残基可被取代用于人源化/骆驼源化目的。在IL17M13E02的第一轮序列优化过程中，构建了16个IL17MS13E02版本(基本变体和15个其它的变体)。所述基本变体(IL17MS3018)含有4个取代:A14P，A74S，K83R和Q108L。除了这些改变外，引入了L37F，K71R，G75K和I76N取代并在其它变体中对其进行了研究。使用PCR重叠延伸方法由寡核苷酸合成了它们。在大肠杆菌中表达了所选的构建体并通过IMAC和脱盐进行纯化用于进一步分析。

[1458] 为了去除PTM位点，构建了四个文库以随机化位置M34，M78，D100c和S100D。将所述文库转化到TG1中并挑取了单独的克隆，且在96孔板中进行培养。制备了周质提取物，进行了测序并就off-速率进行了筛选。基于结果选择了下述突变体用于作为纯化的蛋白进行进一步研究:M34L，M34V，M78L，M78V，S100dT和S100dA。结果总结在表27中。

[1459]

表 26 :对 IL17MS13B03 的第二轮序列优化变体的分析结果; A-RA = hIL-17A- IL-17RA Alphascreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC Alphascreen

ID	突变 (基本= A14P，A74S，K83R，Q108L)	IC50 A-RA 与 WT 相比的倍数差别	IC50 F-RC 与 WT 相比的倍数差别	IC50 A-RA 竞争 ELISA	IC50 F-RC 竞争 ELISA	IC50 基于细胞的测定 hIL17 A (nM)	IC50 基于细胞的测定 hIL17F (nM)	IC50 基于细胞的测定猕猴 IL17F (nM)	IC50 基于细胞的测定 hIL17 A/F (nM)	koff hIL17 A (s-1)	koff 猕猴 IL17A (s-1)	koff hIL17F (s-1)	koff 猕猴 IL17F (s-1)	koff hIL17 A/F (s-1)	Tm, pH 7 (℃)	Tm DSC (℃)
IL17MS 13B03	WT	1.0	1.0	131	7042	1.34	35	29 +/- 15	4.32	1.31 - 2.08E-04	1.14E-04	7.92E-03	4.69E-03	6.21E-05 - 1.25E-04	80	81
IL17MS3 066	基本+ E1D，S11L，D16G，N29S，T40A，N61D，D79Y，D82aN	0.7	0.3												96	
IL17MS3 068	基本+ S11L，D16G，N29S，F34M，T40A，N61D，D79Y，D82aN	1.2	0.2												99	100
IL17MS3 067	基本+ E1D，S11L，D16G，N29S，F34M，T40A，N61D，D79Y，D82aN	1.3	0.2	333	2301	0.7	35.0	13 +/- 5	1.8	1.33E-04	1.26E-04	1.38E-03	1.66E-03	1.83E-04	99	100

[1460]

表 27：IL17MS13E02 的序列优化变体的分析结果；A-RA = hIL-17A- IL-17RA Alphascreen; F-RC = hIL-17F-IL-17RC Alphascreen

ID	突变 (基本= A14P，A74S，K83R，Q108L)	IC50 A-RA 与 WT 相比的倍数差别	IC50 F-RC 与 WT 相比的倍数差别	koff hIL-17A (s-1)	koff hIL-17F (s-1)	Biacore koff IL-17A/F (s-1)	Tm，pH 7 (℃)
IL17MS13E02	WT	1	1	1.14E-04	2.23E-03	3.97E-05	66
IL17MS3018 basic	A14P，A74S，K83R，Q108L	1.13	0.8	9.26E-05	2.67E-03	1.38E-05	67
IL17MS3019	基本+ L37F	3.72	4.6	7.45E-04	3.49E-02	3.10E-04	74.39
IL17MS3020	基本+ K71R	1.24	1.3	2.84E-05	1.47E-03	<1E-06*	67.34
IL17MS3021	基本+ G75K	2.75	0.9	2.16E-04	4.32E-03	6.43E-05	64.02
IL17MS3022	基本+ I76N	1.17	0.9	6.41E-05	2.40E-03	9.89E-06	70.24
IL17MS3027	基本+ K71R，I76N	1.23	0.6		1.30E-03		70.6
IL17MS3032	基本+ K71R，G75K，I76N	1.42	0.5		8.30E-04		72.7
IL17MS3034	M34L	1.68	2.7	1.16E-04	5.96E-03	4.02E-05	63.93
IL17MS3038	M34V		3.2	2.25E-04	1.01E-02	6.82E-05	62
IL17MS3035	M78L	2	1.22	7.59E-05	4.31E-03	3.65E-05	66.47
IL17MS3039	M78V		1.25	2.10E-04	5.15E-03	4.03E-05	66.5
IL17MS3036	S100dT	2.06	2.2	1.32E-04	4.40E-03	4.31E-05	67.71
IL17MS3037	S100dA	1.61	1	1.16E-04	3.67E-03	4.67E-05	68.54

[1461]

表 28：IL17MS13E02 的第二轮序列优化变体的分析结果；A-RA = hIL-17A- IL-17RA Alphascreen；F-RC = hIL-17F-IL-17RC Alphascreen

ID	突变 (基本= A14P，A74S，K83R，Q108L)	IC50 A-RA 与 WT 相比的倍数差别	IC50 F-RC 与 WT 相比的倍数差别	IC50 基于细胞的测定 hIL-17A (nM)	IC50 基于细胞的测定 hIL-17F (nM)	IC50 基于细胞的测定猴 IL-17F (nM)	IC50 基于细胞的测定 hIL-17A/F (nM)	koff hIL-17A (s-1)	koff 猕猴 IL-17A (s-1)	koff hIL-17F (s-1)	Biacore koff 猕猴 IL-17F (s-1)	Biacore koff IL-17A/F (s-1)	Tm, pH 7 (℃)	Tm DSC pH 8.8
IL17MS13E02	WT	1	1	1.73	44 +/- 22	35 +/-1	1.99	1.14E-04	1.03E-04	2.23E-03	4.60E-02	3.97E-05	66.09	70
IL17MS3069	基本+ K71R，G75K，I76N，M78L，S100dA		0.15										75.62	78
IL17MS3070	基本+ E1D，K71R，G75K，I76N，M78L，S100dA	0.58	0.15	0.74	18 +/- 10	34 -/- 33	1.63	6.34E-05	5.85E-05	1.12E-03	1.62E-02	7.82E-05	75.62	
IL17MS3071	基本+ M34L，K71R，G75K，I76N，M78L，S100dA		0.3										73.55	
IL17MS3072	基本+ E1D，M34L，K71R，G75K，I76N，M78L，S100dA	0.59	0.3	0.77	27 +/- 15	25.2 +/- 23	3.5						73.55	

[1462] L37F突变在IL-17A-RA和IL-17F-RC Alphascreen中显示出效力下降并且在IL-17F上的off-速率也受到了影响。因此，此突变没有被包括在最终的变体中。其它的人源化

突变K71R,G75K和I76N对效力或off-速率没有主要影响并且被包括在了最终的变体中。M34至V或L的突变减少了13E02的效力。

[1463] 制备了IL17MS3032的四个第二轮变体,其含有M78L和S100dA。突变M34L和E1D被随机化。这些变体的分析结果展示在表28中。E1D突变对于Tm或效力都没有影响。所有变体的Tm相对于WT都升高了(约9.5℃或7.5℃)。与WT相比,变体的效力提高了,其中变体IL17MS3070(不含有M34L突变)是最佳的。因此,M34L突变未被包括在最终的变体中,所述最终的变体成为了IL17MS3069和IL17MS3070(在纳米抗体位于多价构建体的N末端的情况下包含E1D突变)。基于AbM定义,对于IL17MS3069,框架区中的%框架同一性为92.1%,对于IL17MS3070为91%。

[1464] 类似地且同样没有限制地,当研究IL17MS16A04的人源化和序列优化时,发现了可取代IL17MS16A04中的10个氨基酸残基用于人源化/骆驼源化目的。在此情形中制备了基本变体,其含有突变A14P,K83R和Q108L。然后构建了在位置48,61,63,65,74,82a和84处具有2^7=128个置换的基本突变体的微型文库。构建了两个另外的文库以随机化位置55和56,从而消除异构化位点D55S56。将所述文库转化到TG1中,挑取单独的克隆并在96孔板中培养它们。制备了周质提取物,进行了测序并就off-速率进行了筛选。当引入V61D和/或E63V突变时,观察到了off-速率的下降。这些突变将不被包括在连续的变体中。对于PTM文库,决定了进一步研究突变D55G,D55E和S56T。在第一种情形中,纯化了数个突变体,主要是为了分析Tm,结果总结在表29中。

[1465] 表29:IL17MS16A04的序列优化变体的分析结果

[1466]

ID	突变(基本=A14P,K83R,Q108L)	IC50 IL-17F-IL-17RC Alphascreen与野生型的倍数差异	koff hIL-17F (s-1)	koff IL-17A/F (s-1)	Tm, pH 7 (℃)	Tm (℃) DSC
IL17MS 16A04	WT	1.0	4.05E-04	2.40E-03	69.44	69
IL17MS3040	D55G	9.6	1.48E-03	8.78E-03	64.87	
IL17MS3041	D55E	2.2	6.06E-04	4.27E-03	66.53	
IL17MS3042	S56T	8.6	1.21E-03	5.00E-03	70.68	
IL17MS3055	基本+ D65G,S82aN		4.93E-04	3.32E-03	68.6	
IL17MS3054	基本+ G74S,A84P		4.59E-04	3.08E-03	72.34	75.5
IL17MS3056	基本+ I48V,G74S		5.14E-04	2.88E-03	63.62	

[1467] 不限于特定的机制、假说或解释,基于这些数据,认为对于亲和性而言D55E是最佳

突变,但是其使得Tm小幅下降。D55E是保守性突变,对其进行了进一步研究。在效力方面,D55G不是好的候选者并且其使得Tm大幅下降,且被放弃了。对于Tm而言,S56T是最佳的突变,但是在效力方面不太好。

[1468] 此外并且同样不限于特定的机制、假说或解释,基于这些数据,注意到了IL17MS3056使得Tm下降,这在IL17MS3054(其具有与IL17MS3056共同的G74S突变)中没有见到。因为A84P突变通常增加稳定性,Tm的下降可能是由I48V引起的。对这一点进行了进一步研究。在第二轮中,制备了5个具有固定突变(基本+D65G,G74S,S82aN和A84P)和随机化突变(E1D,I48V,D55E,S56T)的变体并进行了分析,其结果呈现在表30中。

[1469] 第二轮变体分析的结果证实了I48V突变引起Tm下降,并且也负面影响效力。因此,从最终的变体中略去此突变。E1D突变没有影响效力或Tm。虽然与WT相比,所有变体的效力都降低了,IL17MS3063被认为在单价形式的效力方面提供最好的结果。这一点没有在基于细胞的测定中观察到,但是此测定没有Alphascreen灵敏。IL17MS3063的Tm比WT的略高。因此IL17MS3063(在N末端时),或没有E1D突变的基于其的构建块(当不在多价构建体的N末端时)被选择作为本发明的优选氨基酸序列用于进一步研究。基于AbM定义,对于IL17MS3063框架区的%同一性为86.5%,对于没有E1D突变的IL17MS3063为87.6%。

[1470]

表 30：IL17MS16A04 的第二轮序列优化变体的分析结果

ID	突变 (基本= A14P，A74S，K83R，Q108L)	IC50 IL-17F-IL-17RC Alphascreen 与野生型的倍数差异	IC50 基于细胞的测定 hIL-17F (nM)	IC50 基于细胞的测定猕猴 IL-17F (nM)	IC50 基于细胞的测定 hIL-17A/F (nM)	koff IL-17F (s-1)	koff 猕猴 IL-17F (s-1)	koff IL-17A/F (s-1)	Tm，pH 7 (℃)	Tm (℃) DSC
IL17MS 16A04	WT	1.0	28 +/-31	7.30 +/- 0.1	8.0	3.82 - 4.10E-04	6.36E-04	2.39 - 2.50E-03	69.4	69.0
IL17MS3059	基本+ E1D，I48V，D55E，D65G，G74S，S82aN，A84P	6.7							66.9	
IL17MS3062	基本+ I48V，D55E，D65G，G74S，S82aN，A84P	7.4							67.7	
IL17MS3063	基本+ E1D，D55E，D65G，G74S，S82aN，A84P	3.7	14 +/-13	34.2 +/- 34	1.6	6.55E-04	1.11E-03	2.65E-02	71.0	74.5
IL17MS3064	基本+ E1D，I48V，S56T，D65G，G74S，S82aN，A84P	30.3							68.9	
IL17MS3065	基本+ E1D，S56T，D65G，G74S，S82aN，A84P	12.7							73.1	

[1471] 实施例24:多价序列优化的具有ALB11HLE的抗-IL-17纳米抗体的产生和表达水平分析

[1472] 在所有可能的组合中格式化优选的经序列优化的变体:A-F/F-A,X-F/F-X和X-X,其中ALB-HLE在中间与两个9GS连接子相连。作为后备,也产生了两个仅有A的形式(见表31)。在巴斯德毕赤酵母中将构建体作为无标签的蛋白产生,并通过MEP hypercel或蛋白A亲和性色谱法、继以脱盐而进行纯化。进行了拷贝数筛选并由具有最高拷贝数的克隆估测了表达产率(见表31)。

[1473] 表31:纯化的具有ALB11HLE的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体的表达水平分析结果

[1474]

纳米抗体 ID	构建体	估测的发酵罐内的产率(g/L)
IL17MS3076	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1.5
IL17MS3077	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	1.5
IL17MS3078	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	>1.5
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1
IL17MS3080	IL17MS3060-9GS-ALB11	0.5
IL17MS3081	ALB11(具有 E1D)-9GS-IL17MS3015	<<0.5
IL17MS3082	IL17MS3060-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063(没有 E1D)	<0.5
IL17MS3083	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3015	<0.5
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	1.5
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063(没有 E1D)	1
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	1.5
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063(没有 E1D)	1

[1475] 实施例25:使用人IL-17A或IL-17F、在竞争ELISA中对具有ALB11HLE多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体的阻断能力的分析

[1476] 在IL-17A-IL-17RA和IL-17F-IL-17RC竞争ELISA中检查了效力,如实施例17中所描述的。IC50值被呈现在表32中。

[1477] 表32:竞争ELISA中纯化的具有ALB11HLE的多价序列优化的抗-IL17纳米抗体的阻断能力的结果;NI＝非抑制性,nd＝未确定的

[1478]

特异性	纳米抗体 ID	亲本 N-端纳米抗体	中间纳米抗体	亲本 C-末端纳米抗体	IC50 竞争性 ELISA IL-17A-IL-17RA (pM)	IC50 竞争性 ELISA IL-17F-IL-17RC (pM)
X-X	IL17MS3076	13E02	ALB11	13B03	64	149
X-X	IL17MS3077	13B03	ALB11	13E02	62	153
X-X	IL17MS3078	13E02	ALB11	13E02	58	143
X-X	IL17MS3079	13B03	ALB11	13B03	56	184
A	IL17MS3080	04G01		ALB11	140	NI
A	IL17MS3081	ALB11		04G01	nd	nd
A-F	IL17MS3082	04G01	ALB11	16A04	43	100
F-A	IL17MS3083	16A04	ALB11	04G01	141	99
F-X	IL17MS3084	16A04	ALB11	13B03	29	16
X-F	IL17MS3085	13B03	ALB11	16A04	40	20
F-X	IL17MS3086	16A04	ALB11	13E02	54	13
X-F	IL17MS3087	13E02	ALB11	16A04	88	23
X	mAB03				50	17
A	mAB02				1309	NI

[1479] 实施例26:在存在或不存在HSA时,使用人IL-17A,IL-17F和IL-17A/F,在基于细胞的测定中纯化的具有ALB11HLE的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体的阻断活性

[1480] 在HT-1080生物测定中,对于5种纯化的具有ALB11HLE的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体对hIL-17A,hIL-17F,hIL-17A/F,cIL-17A和cIL-17F诱导的HT-1080细胞的IL-6分泌的剂量依赖性抑制进行了研究,如实施例18和20中所描述的。

[1481] 结果显示出,所测试的5种纯化的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体以类似的、亚纳摩尔至个位数纳摩尔的效力抑制hIL-17A,hIL-17F,hIL-17A/F,cIL-17A和cIL-17F(表33)。与用抗-IL-17A和抗-IL-17A/F mAb参照化合物观察到的相比,效力和功效相似或更好。此外,向培养物中加入100μM HSA对于纯化的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体的效力没有显著影响(表34相比于表33)。

[1482]

表 33：没有 HSA 时，HT-1080 生物测定中格式化的序列优化的抗-IL-17 纳米抗体的 IC50 值。结果表示为 N 次实验的平均值± SD。 N= 2 或*N=1。

纳米抗体或对照	构建体	细胞测定 HT-1080 (1500 个细胞)									
		IC50 hIL17A[1] (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17F[2] (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17A/F[3] (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17A[4] (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17F[5] (nM)	Emax (%)
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0.35 ± 0.08	95 ± 2	5.4 ± 3	82 ± -3	0.59 ± 0.25	83 ± 26	0.35 ± 0.04	97 ± 1	4.5 ± 4	88 ± 20
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0.44 ± 0.03	94 ± 1	5.5 ± 3	85 ± 6	1.66 ± 1.2	82 ± 23	0.37 ± 0.06	97 ± 2	5.0 ± 2	89 ± 16
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (没有 E1D)	0.54 ± 0.16	94 ± 1	5.8 ± 3	87 ± 4	0.98 ± 0. 5	83 ± 21	0.44 ± 0.04	95 ± 5	6.7 ± 1	90 ± 11
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	0.50 ± 0.13	95 ± 1	3.4 ± 1	84 ± 7	1.85 ± 0.7	87 ± -23	0.35 ± 0.08	96 ± 1	3.6 ± 3	94 ± 11

[1483]

表 33 (续):

纳米抗体或对照	构建体	细胞测定 HT-1080 (1500 细胞)									
		IC50 hIL17A[1] (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17F[2] (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17A/F[3] (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17A[4] (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17F[5] (nM)	Emax (%)
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (没有 E1D)	0.44 ± 0.01	94 ± 2	5.8 ± 1	84 ± 5	1.04 ± 0.2	87 ± 24	0.39 ± 0.04	97 ± 5	6.7 ± 2	95 ± 5
mAb03	mAb	0.89*	94	7.1 ± 0.5	88 ± -9	1.93*	102	2.8 ± 1.6	93 ± 1	6.3 ± 1	96 ± 18
mAb02	mAb	0.74*	90			0.95*	60				

1) 最终配体浓度 1 nM;

2) 最终配体浓度 15 nM;

3) 最终配体浓度 5 nM;

4) 最终配体浓度 15 nM;

5) 最终配体浓度 1 nM;

[1484]

表 34：存在 HSA 时，HT-1080 生物测定中格式化的序列优化的抗-IL-17 纳米抗体的 IC50 值。结果表示为 N 次实验的平均值± SD。 N= 2 或*N=1。

纳米抗体或对照	构建体	细胞测定 HT-1080 (1500 个细胞)									
		IC50 hIL17A (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17F (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17A/F (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17A (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17F (nM)	Emax (%)
IL17MS3079	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0.50 ± 0.03	91 ± 1	8.5 ± 1	87 ± 2	1.32 ± 0.3	95 ± 11	0.40*	100	4.0*	89
IL17MS3084	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3068	0.55 ± 0.16	93 ± 0	5.6 ± 5	89 ± 3	1.14 ± 0.9	96 ± 18	0.30*	98	1.1*	97
IL17MS3085	IL17MS3067-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (没有 E1D)	0.73 ± 0.21	92 ± 2	6.6 ± 6	89 ± 4	1.58 ± 1.4	90 ± 9	0.33*	98	8.0*	80
IL17MS3086	IL17MS3063-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3069	0.70 ± 0.20	93 ± 0	6.0 ± 4	91 ± 4	2.52 ± 0.09	94 ± 15	0.33*	98	1.2*	97

[1485]

表 34 (续):

纳米抗体或对照	构建体	细胞测定 HT-1080 (1500 细胞)									
		IC50 hIL17A (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17F (nM)	Emax (%)	IC50 hIL17A/F (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17A (nM)	Emax (%)	IC50 猕猴 IL17F (nM)	Emax (%)
IL17MS3087	IL17MS3070-9GS-ALB11-9GS-IL17MS3063 (没有 E1D)	0.57 ± 0.16	91 ± 4	6.3 ± 4	83 ± 9	1.54 ± 1.3	88 ± 16	0.35*	94	7.0*	70
mAb03	mAb	0.89*	90	8.3 ± 1	90 ± 6	1.67*	104	2.68*	90	1.9*	96
mAb02	mAb	1.42*	88			9.21*	72				

[1486] 实施例27:携带ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL-17纳米抗体与人血清白蛋白的结合

[1487] 使用Biacore、通过表面等离子体共振确定了5种所选的携带ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL-17纳米抗体结合人血清白蛋白的off-速率(表35)。所有的纳米抗体都显示出5.1E-03至4.4E-03s-1范围内的相似的off-速率,与野生型格式化的抗-IL-17纳米抗体相当。

[1488] 表35:ALB11HLE抗-IL-17格式化的序列优化的纳米抗体对于HSA的亲和性

[1489]

特异性	纳米抗体ID	koff(s-1)
X-X	IL17MS3079	4.40E-03
F-X	IL17MS3084	4.60E-03
X-F	IL17MS3085	4.60E-03
F-X	IL17MS3086	5.00E-03
X-F	IL17MS3087	5.10E-03

[1490] 实施例28:纯化的携带ALB11HLE的多价序列优化的抗-IL-17纳米抗体在施用了重组人IL-17A和IL-17F的小鼠体内的阻断活性。

[1491] 虽然本文所描述的单价和多价抗-IL-17纳米抗体不识别小鼠IL-17A或IL-17F,小鼠细胞响应于人重组IL-17A和IL-17F(见WO2007/070750,实施例7)。此外,施用于正常小鼠的重组IL-17A或IL-17F诱导趋化因子CXCL8(缩写为KC,代表角化细胞衍生的趋化因子)的分泌,其可在所选的时刻在血清中被测量。在小鼠中研究了注射重组人IL-17A(rhIL-17A)或重组人IL-17F(rhIL-17F)之后,携带ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL-17纳米抗体IL17MS3086在体内阻断血清KC的诱导的能力。5只小鼠的每个组接受了皮下(s.c)注射100μl PBS,其是单独的(假手术组PBS)或含有10 μg/小鼠重组人IL-17A或IL-17F。IL-17注射前4小时,用同种型对照抗体,对照纳米抗体(ALB11)或抗-人IL-17纳米抗体IL17MS3086(100μg,28.5μg,8.1μg或2.3μg/小鼠)静脉内地(i.v.)处理小鼠。使用了抗-IL-17A单克隆抗体mAb02,抗-IL-17F单克隆抗体mAb B-F60,和双特异性抗-IL17A/F单克隆抗体mAb03作为参照对照。为了更好的比较,使用了等摩尔剂量的抗体和纳米抗体(350μg,100μg,28.5μg或8.1μg抗体)。rhIL-17A施用后2小时和rhIL-17F施用后4小时,收集血液并处死小鼠。收集了血清并通过ELISA分析了KC水平。

[1492] rhIL-17A和rhIL-17F均诱导和增加KC水平,虽然这在使用rhIL-17A时更为显著(图12)。IL17MS3086纳米抗体阻断rhIL-17A和rhIL-17F在小鼠血清中诱导KC的能力。阻断对于rhIL-17A清楚地是剂量依赖性的(图12)。在所有所测试的剂量,与等同剂量的mAb03或mAb B-F60相比,IL17MS3086纳米抗体更好地阻断rhIL-17F在小鼠血清中诱导KC的能力。此外,对于rhIL-17A,与使用mAb03或mAb02时所见到的相比,在相同的剂量时通过纳米抗体的抑制更好,如例如IL17MS3086的8.1μg的剂量显著中和了血清中rhIL-17A-诱导的KC,而相同剂量的mAb02或mAb03(图12)没有。

[1493] 实施例29:使用KinExA技术对具有ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL17纳米抗体的亲和性确定

[1494] 使用用于测量溶液中的平衡解离常数(Kd)的**KinExA®**(动力排除测定)方法评估了IL17MS3091(SEQ ID NO:838;图8)(其为具有ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL-17纳米抗体IL17MS3086的带Myc-HIS标签的变体)对于人和猕猴IL-17A及IL-17F的相对亲和性。没有确定动力结合常数Kon和Koff的值。

[1495] 使用IL17MS3091观察到的范围和平均Kd值(见表36)提示,亲本格式化的序列优化的抗-IL-17纳米抗体IL17MS3086在溶液中以非常强的亲和性(个位数pM至亚pM)结合IL-17A和IL-17F,其中对于IL-17A有略微更好的亲和性。此外,对于人和猕猴重组细胞因子所观察到的Kd之间没有显著的差异。

[1496] 表36:通过KinExA,以IL17MS3091观察到的范围和平均Kd值

[1497]

细胞因子	Kd – (picoM) 范围 低 – 高	平均
人 IL-17A	0.094 - 1.02	0.4
猕猴 IL-17A	0.476 - 3.14	1.37
人 IL-17F	0.146 - 3.16	1.14
猕猴 IL-17F	0.360 - 11.2	2.82

[1498] 相比而言,通过Biacore确定的mAb03对hIL-17A的结合亲和性为15pM,但对于hIL-17F为10pM。因此,与常规抗体相比,具有类别3ISV与类别4ISV的组合的多肽产生优异的结合亲和性。

[1499] 实施例30:具有ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL17纳米抗体的物种交叉反应性

[1500] 使用如实施例11中所描述的结合ELISA,对于IL17MS3091(IL17MS3086的带标签的版本)评估了其它物种的IL17A和IL17F的结合。IL17MS3091显示与狨和猕猴IL17A及IL17F的结合。对于与来自小鼠、大鼠和豚鼠来源的IL17A结合没有检测到信号,对于与来自小鼠和大鼠来源的IL17F的结合也没有检测到信号(表37和38)。

[1501] 表37:在结合ELISA中,对于IL17MS3091与不同物种的IL17A的结合所获得的OD值,也呈现了阳性和阴性对照的信号。

[1502]

样品	人 IL17A	猕猴 IL17A	狨猴 IL17A	小鼠 IL17A	大鼠 IL17A	豚鼠 IL17A
阴性对照	0.018	0.011	0.013	0.015	0.010	0.011
阳性对照	3.979	4.085	4.122	3.628	3.641	-*
IL17MS3091	1.523	2.225	2.517	-0.005	0.000	0.103

[1503] *对于豚鼠IL17A没有可获得的对照

[1504] 表38:在结合ELISA中,对于IL17MS3091与不同物种的IL17F的结合所获得的OD值。

[1505]

样品	人 IL17F	猕猴 IL17F	狨 IL17F	小鼠 IL17F	大鼠 IL17F
阴性对照	0.017	0.021	0.020	0.046	0.037
阳性对照	3.564	3.981	3.550	3.549	3.571
IL17MS3091	0.741	1.314	0.573	-0.034	-0.027

[1506] 实施例31:具有ALB11HLE的格式化的序列优化的抗-IL17纳米抗体的特异性

[1507] 通过如实施例12中所描述的SPR,通过测量IL17MS3086与人IL-17B,IL-17C,IL-17D或IL-17E的结合能力评估了此纳米抗体的脱靶结合。

[1508] 所有的对照抗体都与其相应的靶标结合,IL17MS3086不结合人IL-17B,IL-17C,IL-17D或IL-17E。

[1509] 实施例32:IL17MS3086在雌性猕猴中的药代动力学特征谱

[1510] 在单次静脉内(i.v.)推注剂量(2和6mg/kg)和单次皮下(s.c.)剂量(6mg/kg)之后,确定了雌性猕猴中IL17MS3086的药代动力学特征谱。对于每种途径和每种剂量水平,向三只健康的处理原态雌性猕猴施用了IL17MS3086。

[1511] 为了进行药代动力学数据分析,对于每种途径、每个剂量组和每个取样时刻计算了描述性统计学。

[1512] 使用WinNonlin Pro 5.1(Pharsight Corporation,USA;2006),使个体血浆浓度-时间特征谱经受无隔分析(NCA)。使用线性向上/对数向下规则估算了曲线下面积(AUC)。将LLOQ值作为缺失处理,除了当其被包括在LLOQ(量化的下限)以上的两个值之间时,则它们被设为零。

[1513] 估算了下列主要的药代动力学参数:i.v.施用后时间零时的血浆浓度(C0)或s.c.施用后的最大血浆浓度(C_{max});外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{inf}),(表观)总身体清除(对于i.v.数据为CL,在s.c.数据的情形下是CL/F),在仅有i.v.数据的情形中在稳态的分布容量(Vd_{ss}),末端半衰期($t_{1/2}$),以及绝对s.c.生物可利用性(F)。

[1514] 在i.v.数据的情形中,通过基于两个第一数据点的反算估测了在零时刻处的浓度(C_0)。使用末期的对数-线性部分的非零浓度-时间数据的对数-线性回归自动(最适)计算了末端清除半衰期(t1/2)。考虑了三个点的最小值用于确定λz。

[1515] 在一只动物中,即6317号(i.v.,2mg/kg),阳性ADA滴度(如用均质电化学发光桥接MSD测定所评估的)与药代动力学特征谱中的斜度变化(从施用后21天起)相关。因此将这只动物从随后的PK数据分析中去除。

[1516] 在图13中,显示了在雌性猕猴中分别以2和6mg/kg进行单次i.v.推注或以6mg/kg进行单次s.c.施用后,IL17MS3086的平均血清浓度-时间特征谱。

[1517] 表39列出了在雌性猕猴中分别以2和6mg/kg进行单次i.v.推注或以6mg/kg进行单次s.c.施用后,IL17MS3086的主要的药代动力学参数和对应的描述统计学。

[1518] 表39.在雌性猕猴中分别以2和6mg/kg进行单次i.v.推注(上栏)或以6mg/kg进行单次s.c.施用(下栏)后IL17MS3086的主要药代动力学参数(n=2或3)

[1519]

单次静脉内 (i.v.)施用						
剂量水平		C_0 (μg/ml)	AUC_{inf} (天*μg/ml)	CL (ml/天/kg)	Vd_{ss} (ml/kg)	$t_{1/2}$ (天)
2 mg/kg	N	2	2	2	2	2
	平均	46.8	218	9.17	81.0	6.05
	SD	NC	NC	NC	NC	NC
	Min	46.2	216	9.10	78.5	5.39
	中值	46.8	218	9.17	81.0	6.05
	Max	47.4	220	9.24	83.4	6.71
	CV%	NC	NC	NC	NC	NC
6 mg/kg	N	3	3	3	3	3
	平均	181	866	6.99	64.4	6.86
	SD	17.5	102	0.774	9.02	1.15
	Min	168	796	6.11	58.9	5.72
	中值	174	818	7.34	59.6	6.86
	Max	201	983	7.53	74.8	8.01
	CV%	9.67	11.8	11.1	14.0	16.7
NC，未计算的						

[1520] 表39.下栏

[1521]

单次皮下 (i.v.)施用						
剂量水平		C_{max} (μg/ml)	T_{max} (天)	AUC_{inf} (天*μg/ml)	CL/F (ml/天/kg)	$t_{1/2}$ (天)
6 mg/kg	N	3	3	3	3	3
	平均值	62.7	1.1	667	9.07	6.79
	SD	10.3	0.858	76.2	0.973	0.246
	Min	52.6	0.292	623	7.95	6.61
	中值	62.3	1	623	9.63	6.71
	Max	73.2	2	755	9.64	7.07
	CV%	16.4	78.2	11.4	10.7	3.62

[1522] 在i.v.推注施用之后，IL17MS3086的药代动力学特征谱展现出双指数下降。在i.v.施用后的第一天中，分布期是明显的。之后IL17MS3086血清浓度以单指数方式下降。可获得数据没有提示在这些健康的猴中由靶标介导的倾向。

[1523] 在i.v.施用之后，对IL17MS3086的暴露(AUC_{inf})随着渐增的剂量而增加。在2-6mg/kg的剂量范围中暴露的增加比剂量比例略微更大(AUC x 3.96vs剂量x 3)，产生在2和6mg/kg i.v.时CL值分别为9.17和6.99ml/kg/天。相应的Vd_{ss}值为81.0和64.4ml/kg，分别提示向组织的分布。$t_{1/2}$为约6-7天，与猕猴白蛋白的血清半衰期一致。

[1524] 在s.c.施用之后，C_{max}在施用后1天出现。在s.c.施用后，没有明显的吸收受控动力

学的证据($t_{1/2}$约6.8相对于6-6.8天)。估测的绝对s.c.生物可利用性为77％。

[1525] 实施例33:抗-IL-17A/F纳米抗体在胶原-诱导的猕猴模型中的体内效力

[1526] 使用了胶原诱导的关节炎(CIA)猕猴模型来评估IL17MS3086的体内效力。简要地，通过肌内注射盐酸氯胺酮(Kamud Drugs Pvt.,Ltd 50mg/ml)麻醉中国来源的3-6岁大的雌性猕猴，随后用Freund完全佐剂中的牛II型胶原在后背的19处和尾巴根部的一处通过皮下进行敏化。在研究的第21天重复敏化过程。在与第一次敏化的同一天以及此后每周一次，向所述动物皮下施用10mg/kg或2.8mg/kgIL17MS3086(9-10只动物/组)。这两种所选的剂量相应于用作参照对照并且也以10mg/kg被皮下施用的双特异性抗-IL17A/F单克隆抗体mAb03的等同剂量(10mg/kg)或等摩尔剂量(2.8mg/kg)。此外，包括了阴性对照组(直至第28天为9只动物，而后为8只动物)和阳性对照组(2只动物)。按照同样的方案，向阴性对照组动物皮下施用了缓冲制剂，而向阳性对照组动物静脉内施用了10mg/kg塔西单抗(**RoActemra®**)(其为抗-IL-6R单克隆抗体)(按照相同日期安排)。塔西单抗之前被显示在类似的CIA猕猴模型中有效地减少关节炎相关的变化(Uchiyama等人，2008；Biol.Pharm.Bull,31(6):1159- 1163)。

[1527] 在持续8周的整个研究过程中至少每天一次观察所有组的所有动物，然后将它们全部剖检。使用视觉评分系统和放射照相对关节炎的症状进行了评价。此外，经常性地检测C-反应性蛋白(CRP)(其为炎性参数)。每只动物在不同的时刻经历许多评估，其总结在表40中。

[1528] 表40.在猕猴CIA研究中测量的端点

端点	时刻	方法
关节炎	习服：敏化的第 4 天 施用期间：第 7，14，21，28，35，42，49，56 天	盲评掌指关节，近端指间远端指间关节和腕关节，踝，肘和膝盖关节的肿胀并如下评分：0 =无异常，1=肿胀不可见，但可以通过触摸来确定，2=肿胀略微可见并且可以通过触摸来确定，3=肿胀清晰可见，并且关节可弯曲屈曲，4=肿胀清晰可见，但关节不能完全屈曲，5=关节僵硬。每只动物的关节炎得分是单个关节的肿胀得分的总和。
一般状况	习服：敏化的第 4 天 施用期间:第 7，14，21，28，35，42，49，56 天	如下对每只动物的一般状况进行评分：0 = 无异常，1 = 通过手指悬挂在笼子的杆上困难，2=不能通过手指（使用腕）悬挂在笼子的杆上，3=只能通过使用前肢或后肢运动，4=蜷缩，5=不正常的体位。
X 射线检查	习服：敏化的第 4 天 施用期间:第 28，56 天	当动物处于盐酸氯胺酮麻醉下时，使用 X 射线 TV 系统（DREX-WIN64，东芝医疗系统公司）拍摄了 X 射线图像。然后检查该图像，以确定手和脚的关节（掌指关节，除第一指外所有手指的近端指间和远端指间关节-48 个关节/动物）的状况。对每个具有关节间隙变窄和/或萎缩的关节给予 1 的得分。类似地，当存在骨侵蚀或建筑性关节破坏时，给予关节 1 的得分。然后，对于每个参数确定总得分。
体重	习服：敏化的第 1 天 施用期间:第 7，14，21，28，35，42，49，56 天	使用电子天平(HP-40K，A&D Co.，Ltd.)对所有的动物进行称重
临床迹象	每天	在整个研究期间观察所有动物的临床症状和死亡率。

[1529]

[1530]

		按需观察了行为，意识，位置，神经系统检查，呼吸，体温，脉搏，粪便，尿，呕吐/流涎和皮肤/皮毛/黏膜。
血液 CRP 水平	习服：敏化的第 6 天 施用期间：第 7，14，21，28，35，42，49，56 天	使用自动化分析仪(JCA-BM6070，JEOL Ltd.)在胶乳比浊免疫测定中确定了血清 CRP 水平，并表示为 mg/dL。
组织病理学	在第 57 天的剖检之后	收集后，用剪刀切割腕和跗关节及趾的皮肤，然后将其切下并固定在 10％中性缓冲福尔马林中。在乙醇中脱脂和在 EDTA 脱钙溶液中脱钙之后，将关节接头用石蜡包埋并制备用于切片。然后用苏木精-伊红和藏红对切片进行染色，之后进行显微镜检查。

[1531] 用牛II型胶原进行的敏化有效地引起渐进性的关节僵硬和肿胀，其在第56天达到最大值，如通过在阴性对照组动物中的关节炎评分测量的。相反，经IL17MS3086，mAb03和阳性对照处理的动物显示出关节炎评分的显著($p<0.01$)减少(图14)，这与血清CRP水平的轻微减少并行，虽然这些水平没有减少到阳性对照组动物的程度(图15)。

[1532] 此外，在研究结束时对受影响的关节的放射学检查显示出，IL17MS3086-处理显著减少了骨侵蚀和建筑性关节破坏(评分B)($p<0.01$)并且在较少的程度上减少了关节空间变窄(评分A)(图16)，这是关节炎的标志(Van der Heijde等人，1995；J.Rheumatol.22(9)：1792-1796)。IL17MS3086对于病理性关节改变的保护作用还通过剖检后对关节的组织学检查进行了证实。针对数个参数对关节切片进行了评分，所述参数与IL-17A和IL-17F的生物学密切相关并且基于表41中所示的标准指示关节炎症和骨重塑。结果显示出，在IL17MS3086处理之后，对于所有的发现，严重级别的发生率降低了，这与在mAb03-处理或阳性对照处理之后所见到的相似，并且它们在这方面是同等有效的(图17)。

[1533] 由于在关节僵硬、肿胀和损伤方面所见到的改善，经IL17MS3086处理的动物具有相伴的改善的一般状况评分，其表示与经缓冲剂处理的动物相比，有更少的不适和改善的关节活动性(图18)。最后，与初始的体重相比，在研究结束时经IL17MS3086处理的动物的体重下降与经mAb03处理的动物在5％的相似度内，而经缓冲剂处理的动物体重下降了14％±2.5％(平均±SEM)。

[1534] 所有这些发现与经IL17MS3086处理和mAb03处理的动物中减少的疾病严重性相一致，并显示出IL17MS3086-处理改善了这种已建立的CIA猴模型中的关节炎。有趣地，在经IL17MS3086处理的动物中对于所评估的终点没有观察到剂量依赖性，可能表示2.8mg/kg剂量已经提供了最大效力，这与mAb03的10mg/kg剂量的情形相似。

[1535] 在实施例28的小鼠中的阻断活性研究显示了IL17MS3086抑制L-17A诱导的KC血清水平的剂量效应。在图12A中(将剂量调整为μg/kg)，约0.1mg/kg的剂量(2.3μg/小鼠)显著降低KC血清水平。约0.4mg/kg(8.1μg/小鼠)或约1.4mg/kg(28.5μg/小鼠)的剂量进一步降低KC血清水平。然而，看起来0.4mg/kg IL17MS3086已经是饱和性的了，即达到了平台，因为

1.4mg/kg IL17MS308628仅最小程度地降低KC血清水平。相反,mAb03在此研究中不是饱和性的。

[1536] 在当前的猕猴CIA研究中,使用了2.8mg/kg和10mg/kg IL17MS3086,其类似地也是饱和性的,而mAb03将不是。

[1537] 因此,IL17MS2086在当前的研究中似乎也是更有效的。

[1538] 表41.用于组织学分析的评分标准

[1539]

发现	级别	标准
滑膜细胞增生	+	滑膜细胞增加
	2+	滑膜细胞显著增加
肉芽组织的形态发生*	±	肉芽组织在少于30%的关节腔中
	+	肉芽组织在30%至80%的关节腔中
	2+	肉芽组织在超过80%的关节腔中
纤维化	+	稀少的纤维和丰富的细胞内容
	2+	丰富而致密的纤维以及稀少的细胞内容
关节软骨退变	±	关节软骨的粗糙表面,和软骨中圆形和梭形软骨细胞消失
	+	嗜酸性关节软骨,软骨细胞变性坏死和部分破坏
	2+	现存关节软骨的广泛破坏
骨折	+	部分骨破坏
	2+	髓腔内的骨破坏
骨生成	+	成骨细胞的增加和骨新生
中性粒细胞浸润	±	最小的浸润
	+	中度浸润
	2+	显著浸润

[0001] 序列表

[0002] <110> Ablynx N.V.

[0003] Merck Patent GmbH

[0004] <120> 抗 IL-17A,IL-17F和/或IL17-A/F的氨基酸序列以及包含其的多肽

[0005] <130> P11-018-PCT

[0006] <160> 842

[0007] <170> PatentIn version 3.5

[0008] <210> 1

[0009] <211> 102

[0010] <212> PRT

[0011] <213> 人工序列

[0012] <220>

[0013] <223> 纳米抗体序列

[0014] <220>

[0015] <221> 杂项特征

[0016] <222> (31)..(35)

[0017] <223> CDR

[0018] <220>

[0019] <221> 杂项特征

[0020] <222> (50)..(54)

[0021] <223> CDR

[0022] <220>

[0023] <221> 杂项特征

[0024] <222> (87)..(91)

[0025] <223> CDR

[0026] <400> 1

[0027] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0028] 1 5 10 15

[0029] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Pro Phe Ser Xaa Xaa

[0030] 20 25 30

[0031] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Ser Val

[0032] 35 40 45

[0033] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0034] 50 55 60

[0035] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0036] 65 70 75 80

[0037] Val Tyr Arg Cys Tyr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0038] 85 90 95

[0039] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0040] 100
[0041] <210> 2
[0042] <211> 102
[0043] <212> PRT
[0044] <213> 人工序列
[0045] <220>
[0046] <223> KERE-类纳米抗体
[0047] <220>
[0048] <221> 杂项特征
[0049] <222> (31)..(35)
[0050] <223> CDR
[0051] <220>
[0052] <221> 杂项特征
[0053] <222> (50)..(54)
[0054] <223> CDR
[0055] <220>
[0056] <221> 杂项特征
[0057] <222> (87)..(91)
[0058] <223> CDR
[0059] <400> 2
[0060] Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0061] 1 5 10 15
[0062] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Arg Thr Phe Ser Xaa Xaa
[0063] 20 25 30
[0064] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Leu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0065] 35 40 45
[0066] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Ser
[0067] 50 55 60
[0068] Asn Arg Gly Tyr Leu His Met Asn Asn Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala
[0069] 65 70 75 80
[0070] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0071] 85 90 95
[0072] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0073] 100
[0074] <210> 3
[0075] <211> 102
[0076] <212> PRT
[0077] <213> 人工序列

[0078] <220>

[0079] <223> KERE-类纳米抗体

[0080] <220>

[0081] <221> 杂项特征

[0082] <222> (31)..(35)

[0083] <223> CDR

[0084] <220>

[0085] <221> 杂项特征

[0086] <222> (50)..(54)

[0087] <223> CDR

[0088] <220>

[0089] <221> 杂项特征

[0090] <222> (87)..(91)

[0091] <223> CDR

[0092] <400> 3

[0093] Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[0094] 1 5 10 15

[0095] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Leu Thr Gly Gly Ala Phe Thr Xaa Xaa

[0096] 20 25 30

[0097] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

[0098] 35 40 45

[0099] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0100] 50 55 60

[0101] Asn Met Val Tyr Leu Arg Met Asn Ser Leu Ile Pro Glu Asp Ala Ala

[0102] 65 70 75 80

[0103] Val Tyr Ser Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0104] 85 90 95

[0105] Leu Val Thr Val Ser Ser

[0106] 100

[0107] <210> 4

[0108] <211> 102

[0109] <212> PRT

[0110] <213> 人工序列

[0111] <220>

[0112] <223> KERE-类纳米抗体

[0113] <220>

[0114] <221> 杂项特征

[0115] <222> (31)..(35)

[0116] <223> CDR

[0117] <220>

[0118] <221> 杂项特征

[0119] <222> (50)..(54)

[0120] <223> CDR

[0121] <220>

[0122] <221> 杂项特征

[0123] <222> (87)..(91)

[0124] <223> CDR

[0125] <400> 4

[0126] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly

[0127] 1 5 10 15

[0128] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Glu Ser Pro Phe Arg Xaa Xaa

[0129] 20 25 30

[0130] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Ser Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

[0131] 35 40 45

[0132] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys

[0133] 50 55 60

[0134] Asn Thr Val Trp Leu His Gly Ser Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0135] 65 70 75 80

[0136] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0137] 85 90 95

[0138] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0139] 100

[0140] <210> 5

[0141] <211> 102

[0142] <212> PRT

[0143] <213> 人工序列

[0144] <220>

[0145] <223> KERE-类纳米抗体

[0146] <220>

[0147] <221> 杂项特征

[0148] <222> (31)..(35)

[0149] <223> CDR

[0150] <220>

[0151] <221> 杂项特征

[0152] <222> (50)..(54)

[0153] <223> CDR

[0154] <220>

[0155] <221> 杂项特征

[0156] <222> (87)..(91)

[0157] <223> CDR

[0158] <400> 5

[0159] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Gly Gly Gly

[0160] 1 5 10 15

[0161] Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Ala Ser Glu Arg Ile Phe Asp Xaa Xaa

[0162] 20 25 30

[0163] Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val

[0164] 35 40 45

[0165] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Met Asp Tyr Thr Lys

[0166] 50 55 60

[0167] Gln Thr Val Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly

[0168] 65 70 75 80

[0169] Leu Tyr Tyr Cys Lys Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0170] 85 90 95

[0171] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0172] 100

[0173] <210> 6

[0174] <211> 102

[0175] <212> PRT

[0176] <213> 人工序列

[0177] <220>

[0178] <223> KERE-类纳米抗体

[0179] <220>

[0180] <221> 杂项特征

[0181] <222> (31)..(35)

[0182] <223> CDR

[0183] <220>

[0184] <221> 杂项特征

[0185] <222> (50)..(54)

[0186] <223> CDR

[0187] <220>

[0188] <221> 杂项特征

[0189] <222> (87)..(91)

[0190] <223> CDR

[0191] <400> 6

[0192] Asp Val Lys Phe Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0193] 1 5 10 15

[0194] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Xaa Xaa

[0195] 20 25 30

[0196] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

[0197] 35 40 45

[0198] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Ser Glu Lys Asp Lys

[0199] 50 55 60

[0200] Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0201] 65 70 75 80

[0202] Leu Tyr Ile Cys Ala Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Arg Gly Thr

[0203] 85 90 95

[0204] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0205] 100

[0206] <210> 7

[0207] <211> 102

[0208] <212> PRT

[0209] <213> 人工序列

[0210] <220>

[0211] <223> KERE-类纳米抗体

[0212] <220>

[0213] <221> 杂项特征

[0214] <222> (31)..(35)

[0215] <223> CDR

[0216] <220>

[0217] <221> 杂项特征

[0218] <222> (50)..(54)

[0219] <223> CDR

[0220] <220>

[0221] <221> 杂项特征

[0222] <222> (87)..(91)

[0223] <223> CDR

[0224] <400> 7

[0225] Gln Val Arg Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly

[0226] 1 5 10 15

[0227] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Thr Xaa Xaa

[0228] 20 25 30

[0229] Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Gln Arg Ala Leu Val

[0230] 35 40 45

[0231] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Ser Thr Lys

[0232] 50 55 60

[0233] Asp Thr Phe Cys Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0234] 65 70 75 80
[0235] Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0236] 85 90 95
[0237] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0238] 100
[0239] <210> 8
[0240] <211> 102
[0241] <212> PRT
[0242] <213> 人工序列
[0243] <220>
[0244] <223> KERE-类纳米抗体
[0245] <220>
[0246] <221> 杂项特征
[0247] <222> (31)..(35)
[0248] <223> CDR
[0249] <220>
[0250] <221> 杂项特征
[0251] <222> (50)..(54)
[0252] <223> CDR
[0253] <220>
[0254] <221> 杂项特征
[0255] <222> (87)..(91)
[0256] <223> CDR
[0257] <400> 8
[0258] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0259] 1 5 10 15
[0260] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
[0261] 20 25 30
[0262] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Pro Arg Glu Gly Val
[0263] 35 40 45
[0264] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Lys
[0265] 50 55 60
[0266] Asn Thr Val His Leu Leu Met Asn Arg Val Asn Ala Glu Asp Thr Ala
[0267] 65 70 75 80
[0268] Leu Tyr Tyr Cys Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Arg Gly Thr
[0269] 85 90 95
[0270] Arg Val Thr Val Ser Ser
[0271] 100
[0272] <210> 9

[0273] <211> 102

[0274] <212> PRT

[0275] <213> 人工序列

[0276] <220>

[0277] <223> KERE-类纳米抗体

[0278] <220>

[0279] <221> 杂项特征

[0280] <222> (31)..(35)

[0281] <223> CDR

[0282] <220>

[0283] <221> 杂项特征

[0284] <222> (50)..(54)

[0285] <223> CDR

[0286] <220>

[0287] <221> 杂项特征

[0288] <222> (87)..(91)

[0289] <223> CDR

[0290] <400> 9

[0291] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0292] 1 5 10 15

[0293] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gln Ala Ser Gly Asp Ile Ser Thr Xaa Xaa

[0294] 20 25 30

[0295] Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Leu Arg Glu Phe Val

[0296] 35 40 45

[0297] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Lys

[0298] 50 55 60

[0299] Arg Ala Ile Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala

[0300] 65 70 75 80

[0301] Val Tyr Tyr Cys Asn Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0302] 85 90 95

[0303] Gln Val Thr Val Ser Pro

[0304] 100

[0305] <210> 10

[0306] <211> 102

[0307] <212> PRT

[0308] <213> 人工序列

[0309] <220>

[0310] <223> KERE-类纳米抗体

[0311] <220>

[0312] <221> 杂项特征

[0313] <222> (31)..(35)

[0314] <223> CDR

[0315] <220>

[0316] <221> 杂项特征

[0317] <222> (50)..(54)

[0318] <223> CDR

[0319] <220>

[0320] <221> 杂项特征

[0321] <222> (87)..(91)

[0322] <223> CDR

[0323] <400> 10

[0324] Gln Val Pro Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[0325] 1 5 10 15

[0326] Ser Leu Arg Leu Phe Cys Ala Val Pro Ser Phe Thr Ser Thr Xaa Xaa

[0327] 20 25 30

[0328] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0329] 35 40 45

[0330] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Ala Thr Lys

[0331] 50 55 60

[0332] Asn Thr Leu Thr Leu Arg Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0333] 65 70 75 80

[0334] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

[0335] 85 90 95

[0336] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0337] 100

[0338] <210> 11

[0339] <211> 102

[0340] <212> PRT

[0341] <213> 人工序列

[0342] <220>

[0343] <223> KERE-类纳米抗体

[0344] <220>

[0345] <221> 杂项特征

[0346] <222> (31)..(35)

[0347] <223> CDR

[0348] <220>

[0349] <221> 杂项特征

[0350] <222> (50)..(54)

[0351] <223> CDR

[0352] <220>

[0353] <221> 杂项特征

[0354] <222> (87)..(91)

[0355] <223> CDR

[0356] <400> 11

[0357] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

[0358] 1 5 10 15

[0359] Ser Leu Arg Leu Phe Cys Thr Val Ser Gly Gly Thr Ala Ser Xaa Xaa

[0360] 20 25 30

[0361] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Lys Arg Glu Phe Val

[0362] 35 40 45

[0363] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ala Arg Glu Asn Ala Gly

[0364] 50 55 60

[0365] Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala

[0366] 65 70 75 80

[0367] Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Arg Gly Thr

[0368] 85 90 95

[0369] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0370] 100

[0371] <210> 12

[0372] <211> 102

[0373] <212> PRT

[0374] <213> 人工序列

[0375] <220>

[0376] <223> KERE-类纳米抗体

[0377] <220>

[0378] <221> 杂项特征

[0379] <222> (31)..(35)

[0380] <223> CDR

[0381] <220>

[0382] <221> 杂项特征

[0383] <222> (50)..(54)

[0384] <223> CDR

[0385] <220>

[0386] <221> 杂项特征

[0387] <222> (87)..(91)

[0388] <223> CDR

[0389] <400> 12

[0390] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Pro Gly Asp
[0391] 1 5 10 15
[0392] Ser Gln Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Asn Ser Xaa Xaa
[0393] 20 25 30
[0394] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Val Phe Leu
[0395] 35 40 45
[0396] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys
[0397] 50 55 60
[0398] Asn Met Met Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Gln Asp Thr Ala
[0399] 65 70 75 80
[0400] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0401] 85 90 95
[0402] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0403] 100
[0404] <210> 13
[0405] <211> 102
[0406] <212> PRT
[0407] <213> 人工序列
[0408] <220>
[0409] <223> KERE-类纳米抗体
[0410] <220>
[0411] <221> 杂项特征
[0412] <222> (31)..(35)
[0413] <223> CDR
[0414] <220>
[0415] <221> 杂项特征
[0416] <222> (50)..(54)
[0417] <223> CDR
[0418] <220>
[0419] <221> 杂项特征
[0420] <222> (87)..(91)
[0421] <223> CDR
[0422] <400> 13
[0423] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0424] 1 5 10 15
[0425] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Leu Thr Ser Ser Xaa Xaa
[0426] 20 25 30
[0427] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Pro Trp Gln Glu Arg Asp Phe Val
[0428] 35 40 45

[0429] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Lys
[0430] 50 55 60
[0431] Asp Thr Val Leu Leu Glu Met Asn Phe Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
[0432] 65 70 75 80
[0433] Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0434] 85 90 95
[0435] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0436] 100
[0437] <210> 14
[0438] <211> 102
[0439] <212> PRT
[0440] <213> 人工序列
[0441] <220>
[0442] <223> KERE-类纳米抗体
[0443] <220>
[0444] <221> 杂项特征
[0445] <222> (31)..(35)
[0446] <223> CDR
[0447] <220>
[0448] <221> 杂项特征
[0449] <222> (50)..(54)
[0450] <223> CDR
[0451] <220>
[0452] <221> 杂项特征
[0453] <222> (87)..(91)
[0454] <223> CDR
[0455] <400> 14
[0456] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala
[0457] 1 5 10 15
[0458] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Thr Arg Thr Leu Asp Xaa Xaa
[0459] 20 25 30
[0460] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Asp Arg Glu Phe Val
[0461] 35 40 45
[0462] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ser Ala Glu
[0463] 50 55 60
[0464] Asn Thr Val Ala Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
[0465] 65 70 75 80
[0466] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0467] 85 90 95

[0468] Arg Val Thr Val Ser Ser
[0469] 100
[0470] <210> 15
[0471] <211> 102
[0472] <212> PRT
[0473] <213> 人工序列
[0474] <220>
[0475] <223> KERE-类纳米抗体
[0476] <220>
[0477] <221> 杂项特征
[0478] <222> (31)..(35)
[0479] <223> CDR
[0480] <220>
[0481] <221> 杂项特征
[0482] <222> (50)..(54)
[0483] <223> CDR
[0484] <220>
[0485] <221> 杂项特征
[0486] <222> (87)..(91)
[0487] <223> CDR
[0488] <400> 15
[0489] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0490] 1 5 10 15
[0491] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Arg Leu Thr Ala His Xaa Xaa
[0492] 20 25 30
[0493] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val
[0494] 35 40 45
[0495] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Gly
[0496] 50 55 60
[0497] Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly
[0498] 65 70 75 80
[0499] Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr
[0500] 85 90 95
[0501] Gln Val Thr Val Ser Ser
[0502] 100
[0503] <210> 16
[0504] <211> 102
[0505] <212> PRT
[0506] <213> 人工序列

[0507] <220>

[0508] <223> KERE-类纳米抗体

[0509] <220>

[0510] <221> 杂项特征

[0511] <222> (31)..(35)

[0512] <223> CDR

[0513] <220>

[0514] <221> 杂项特征

[0515] <222> (50)..(54)

[0516] <223> CDR

[0517] <220>

[0518] <221> 杂项特征

[0519] <222> (87)..(91)

[0520] <223> CDR

[0521] <400> 16

[0522] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0523] 1 5 10 15

[0524] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Asn Phe Val Xaa Xaa

[0525] 20 25 30

[0526] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0527] 35 40 45

[0528] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Gly Lys

[0529] 50 55 60

[0530] Asn Thr Ala Tyr Leu Arg Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0531] 65 70 75 80

[0532] Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gly Ser Gly Thr

[0533] 85 90 95

[0534] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0535] 100

[0536] <210> 17

[0537] <211> 102

[0538] <212> PRT

[0539] <213> 人工序列

[0540] <220>

[0541] <223> GLEW-类纳米抗体

[0542] <220>

[0543] <221> 杂项特征

[0544] <222> (31)..(35)

[0545] <223> CDR

[0546] <220>

[0547] <221> 杂项特征

[0548] <222> (50)..(54)

[0549] <223> CDR

[0550] <220>

[0551] <221> 杂项特征

[0552] <222> (87)..(91)

[0553] <223> CDR

[0554] <400> 17

[0555] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0556] 1 5 10 15

[0557] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Xaa

[0558] 20 25 30

[0559] Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Val Leu Glu Trp Val

[0560] 35 40 45

[0561] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0562] 50 55 60

[0563] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0564] 65 70 75 80

[0565] Val Tyr Tyr Cys Val Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ser Gln Gly Thr

[0566] 85 90 95

[0567] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0568] 100

[0569] <210> 18

[0570] <211> 102

[0571] <212> PRT

[0572] <213> 人工序列

[0573] <220>

[0574] <223> GLEW-类纳米抗体

[0575] <220>

[0576] <221> 杂项特征

[0577] <222> (31)..(35)

[0578] <223> CDR

[0579] <220>

[0580] <221> 杂项特征

[0581] <222> (50)..(54)

[0582] <223> CDR

[0583] <220>

[0584] <221> 杂项特征

[0585] <222> (87)..(91)

[0586] <223> CDR

[0587] <400> 18

[0588] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0589] 1 5 10 15

[0590] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr Xaa Xaa

[0591] 20 25 30

[0592] Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

[0593] 35 40 45

[0594] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0595] 50 55 60

[0596] Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala

[0597] 65 70 75 80

[0598] Met Tyr Tyr Cys Gln Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

[0599] 85 90 95

[0600] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0601] 100

[0602] <210> 19

[0603] <211> 102

[0604] <212> PRT

[0605] <213> 人工序列

[0606] <220>

[0607] <223> GLEW-类纳米抗体

[0608] <220>

[0609] <221> 杂项特征

[0610] <222> (31)..(35)

[0611] <223> CDR

[0612] <220>

[0613] <221> 杂项特征

[0614] <222> (50)..(54)

[0615] <223> CDR

[0616] <220>

[0617] <221> 杂项特征

[0618] <222> (87)..(91)

[0619] <223> CDR

[0620] <400> 19

[0621] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly

[0622] 1 5 10 15

[0623] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser Xaa Xaa

[0624] 20 25 30

[0625] Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg His Thr Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

[0626] 35 40 45

[0627] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0628] 50 55 60

[0629] Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala

[0630] 65 70 75 80

[0631] Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Lys Gly Ile

[0632] 85 90 95

[0633] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0634] 100

[0635] <210> 20

[0636] <211> 102

[0637] <212> PRT

[0638] <213> 人工序列

[0639] <220>

[0640] <223> P,R,S 103-类纳米抗体

[0641] <220>

[0642] <221> 杂项特征

[0643] <222> (31)..(35)

[0644] <223> CDR

[0645] <220>

[0646] <221> 杂项特征

[0647] <222> (50)..(54)

[0648] <223> CDR

[0649] <220>

[0650] <221> 杂项特征

[0651] <222> (87)..(91)

[0652] <223> CDR

[0653] <400> 20

[0654] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0655] 1 5 10 15

[0656] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Xaa Xaa

[0657] 20 25 30

[0658] Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[0659] 35 40 45

[0660] Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0661] 50 55 60

[0662] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

[0663] 65 70 75 80

[0664] Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

[0665] 85 90 95

[0666] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0667] 100

[0668] <210> 21

[0669] <211> 102

[0670] <212> PRT

[0671] <213> 人工序列

[0672] <220>

[0673] <223> P,R,S 103-类纳米抗体

[0674] <220>

[0675] <221> 杂项特征

[0676] <222> (31)..(35)

[0677] <223> CDR

[0678] <220>

[0679] <221> 杂项特征

[0680] <222> (50)..(54)

[0681] <223> CDR

[0682] <220>

[0683] <221> 杂项特征

[0684] <222> (87)..(91)

[0685] <223> CDR

[0686] <400> 21

[0687] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0688] 1 5 10 15

[0689] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Xaa Xaa

[0690] 20 25 30

[0691] Xaa Xaa Xaa Trp Leu Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0692] 35 40 45

[0693] Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0694] 50 55 60

[0695] Asn Met Leu Tyr Leu His Leu Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala

[0696] 65 70 75 80

[0697] Val Tyr Tyr Cys Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gly Gln Gly Thr

[0698] 85 90 95

[0699] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0700] 100

[0701] <210> 22

[0702] <211> 102

[0703] <212> PRT

[0704] <213> 人工序列

[0705] <220>

[0706] <223> P,R,S 103-类纳米抗体

[0707] <220>

[0708] <221> 杂项特征

[0709] <222> (31)..(35)

[0710] <223> CDR

[0711] <220>

[0712] <221> 杂项特征

[0713] <222> (50)..(54)

[0714] <223> CDR

[0715] <220>

[0716] <221> 杂项特征

[0717] <222> (87)..(91)

[0718] <223> CDR

[0719] <400> 22

[0720] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[0721] 1 5 10 15

[0722] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr Xaa Xaa

[0723] 20 25 30

[0724] Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

[0725] 35 40 45

[0726] Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[0727] 50 55 60

[0728] Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala

[0729] 65 70 75 80

[0730] Met Tyr Tyr Cys Gln Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

[0731] 85 90 95

[0732] Gln Val Thr Val Ser Ser

[0733] 100

[0734] <210> 23

[0735] <211> 30

[0736] <212> PRT

[0737] <213> 人工序列

[0738] <220>

[0739] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0740] <400> 23

[0741] Gln Val Gln Arg Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0742] 1 5 10 15
[0743] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser
[0744] 20 25 30
[0745] <210> 24
[0746] <211> 30
[0747] <212> PRT
[0748] <213> 人工序列
[0749] <220>
[0750] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列
[0751] <400> 24
[0752] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Asp
[0753] 1 5 10 15
[0754] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser
[0755] 20 25 30
[0756] <210> 25
[0757] <211> 30
[0758] <212> PRT
[0759] <213> 人工序列
[0760] <220>
[0761] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列
[0762] <400> 25
[0763] Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[0764] 1 5 10 15
[0765] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Arg Ala Phe Gly
[0766] 20 25 30
[0767] <210> 26
[0768] <211> 30
[0769] <212> PRT
[0770] <213> 人工序列
[0771] <220>
[0772] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列
[0773] <400> 26
[0774] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
[0775] 1 5 10 15
[0776] Ser Leu Gly Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Asp Phe Val
[0777] 20 25 30
[0778] <210> 27
[0779] <211> 30

[0780] <212> PRT

[0781] <213> 人工序列

[0782] <220>

[0783] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0784] <400> 27

[0785] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0786] 1 5 10 15

[0787] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Leu Gly Arg Thr Ala Gly

[0788] 20 25 30

[0789] <210> 28

[0790] <211> 30

[0791] <212> PRT

[0792] <213> 人工序列

[0793] <220>

[0794] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0795] <400> 28

[0796] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly

[0797] 1 5 10 15

[0798] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Thr Ile Leu Ser

[0799] 20 25 30

[0800] <210> 29

[0801] <211> 30

[0802] <212> PRT

[0803] <213> 人工序列

[0804] <220>

[0805] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0806] <400> 29

[0807] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Thr Val Gln Pro Gly Gly

[0808] 1 5 10 15

[0809] Ser Leu Asn Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn

[0810] 20 25 30

[0811] <210> 30

[0812] <211> 30

[0813] <212> PRT

[0814] <213> 人工序列

[0815] <220>

[0816] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0817] <400> 30

[0818] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly

[0819] 1 5 10 15

[0820] Ser Leu Gln Leu Ser Cys Ser Ala Pro Gly Phe Thr Leu Asp

[0821] 20 25 30

[0822] <210> 31

[0823] <211> 30

[0824] <212> PRT

[0825] <213> 人工序列

[0826] <220>

[0827] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0828] <400> 31

[0829] Ala Gln Glu Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[0830] 1 5 10 15

[0831] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn

[0832] 20 25 30

[0833] <210> 32

[0834] <211> 22

[0835] <212> PRT

[0836] <213> 人工序列

[0837] <220>

[0838] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0839] <400> 32

[0840] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

[0841] 1 5 10 15

[0842] Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[0843] 20

[0844] <210> 33

[0845] <211> 22

[0846] <212> PRT

[0847] <213> 人工序列

[0848] <220>

[0849] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0850] <400> 33

[0851] Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Lys Leu

[0852] 1 5 10 15

[0853] Ser Cys Ala Leu Thr Gly

[0854] 20

[0855] <210> 34

[0856] <211> 22

[0857] <212> PRT

[0858] <213> 人工序列

[0859] <220>

[0860] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0861] <400> 34

[0862] Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu

[0863] 1 5 10 15

[0864] Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[0865] 20

[0866] <210> 35

[0867] <211> 22

[0868] <212> PRT

[0869] <213> 人工序列

[0870] <220>

[0871] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0872] <400> 35

[0873] Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu

[0874] 1 5 10 15

[0875] Ser Cys Gln Val Ser Glu

[0876] 20

[0877] <210> 36

[0878] <211> 22

[0879] <212> PRT

[0880] <213> 人工序列

[0881] <220>

[0882] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0883] <400> 36

[0884] Gln Asp Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu

[0885] 1 5 10 15

[0886] Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[0887] 20

[0888] <210> 37

[0889] <211> 22

[0890] <212> PRT

[0891] <213> 人工序列

[0892] <220>

[0893] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0894] <400> 37

[0895] Val Gln Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu

[0896] 1 5 10 15

[0897] Ser Cys Ala Ala Ser Glu

[0898] 20

[0899] <210> 38

[0900] <211> 22

[0901] <212> PRT

[0902] <213> 人工序列

[0903] <220>

[0904] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0905] <400> 38

[0906] Val Glu Ser Gly Gly Thr Leu Val Gln Ser Gly Asp Ser Leu Lys Leu

[0907] 1 5 10 15

[0908] Ser Cys Ala Ser Ser Thr

[0909] 20

[0910] <210> 39

[0911] <211> 22

[0912] <212> PRT

[0913] <213> 人工序列

[0914] <220>

[0915] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0916] <400> 39

[0917] Met Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ser Gly Gly Ser Leu Thr Leu

[0918] 1 5 10 15

[0919] Ser Cys Val Ala Ser Gly

[0920] 20

[0921] <210> 40

[0922] <211> 22

[0923] <212> PRT

[0924] <213> 人工序列

[0925] <220>

[0926] <223> KERE-类纳米抗体 FW1序列

[0927] <400> 40

[0928] Gln Ala Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu

[0929] 1 5 10 15

[0930] Ser Cys Ser Ala Ser Val

[0931] 20

[0932] <210> 41

[0933] <211> 14

[0934] <212> PRT

[0935] <213> 人工序列

[0936] <220>

[0937] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列

[0938] <400> 41

[0939] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[0940] 1 5 10

[0941] <210> 42

[0942] <211> 14

[0943] <212> PRT

[0944] <213> 人工序列

[0945] <220>

[0946] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列

[0947] <400> 42

[0948] Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val Ala

[0949] 1 5 10

[0950] <210> 43

[0951] <211> 14

[0952] <212> PRT

[0953] <213> 人工序列

[0954] <220>

[0955] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列

[0956] <400> 43

[0957] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val Ala

[0958] 1 5 10

[0959] <210> 44

[0960] <211> 14

[0961] <212> PRT

[0962] <213> 人工序列

[0963] <220>

[0964] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列

[0965] <400> 44

[0966] Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

[0967] 1 5 10

[0968] <210> 45

[0969] <211> 14

[0970] <212> PRT

[0971] <213> 人工序列

[0972] <220>

[0973] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列

[0974] <400> 45

[0975] Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser
[0976] 1 5 10
[0977] <210> 46
[0978] <211> 14
[0979] <212> PRT
[0980] <213> 人工序列
[0981] <220>
[0982] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列
[0983] <400> 46
[0984] Trp Phe Arg Glu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Ser
[0985] 1 5 10
[0986] <210> 47
[0987] <211> 14
[0988] <212> PRT
[0989] <213> 人工序列
[0990] <220>
[0991] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列
[0992] <400> 47
[0993] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val Ala
[0994] 1 5 10
[0995] <210> 48
[0996] <211> 14
[0997] <212> PRT
[0998] <213> 人工序列
[0999] <220>
[1000] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列
[1001] <400> 48
[1002] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Glu Val Ser
[1003] 1 5 10
[1004] <210> 49
[1005] <211> 14
[1006] <212> PRT
[1007] <213> 人工序列
[1008] <220>
[1009] <223> KERE-类纳米抗体 FW2序列
[1010] <400> 49
[1011] Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Val Arg Glu Phe Val Gly
[1012] 1 5 10
[1013] <210> 50

[1014] <211> 32
[1015] <212> PRT
[1016] <213> 人工序列
[1017] <220>
[1018] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1019] <400> 50
[1020] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[1021] 1 5 10 15
[1022] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys Tyr Phe
[1023] 20 25 30
[1024] <210> 51
[1025] <211> 32
[1026] <212> PRT
[1027] <213> 人工序列
[1028] <220>
[1029] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1030] <400> 51
[1031] Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln
[1032] 1 5 10 15
[1033] Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1034] 20 25 30
[1035] <210> 52
[1036] <211> 32
[1037] <212> PRT
[1038] <213> 人工序列
[1039] <220>
[1040] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1041] <400> 52
[1042] Arg Phe Thr Val Ala Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Val Asn Leu Glu
[1043] 1 5 10 15
[1044] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1045] 20 25 30
[1046] <210> 53
[1047] <211> 32
[1048] <212> PRT
[1049] <213> 人工序列
[1050] <220>
[1051] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1052] <400> 53

[1053] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Leu
[1054] 1 5 10 15
[1055] Met Asn Asn Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1056] 20 25 30
[1057] <210> 54
[1058] <211> 32
[1059] <212> PRT
[1060] <213> 人工序列
[1061] <220>
[1062] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1063] <400> 54
[1064] Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Val Asp Thr Met Tyr Leu Gln
[1065] 1 5 10 15
[1066] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1067] 20 25 30
[1068] <210> 55
[1069] <211> 32
[1070] <212> PRT
[1071] <213> 人工序列
[1072] <220>
[1073] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1074] <400> 55
[1075] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[1076] 1 5 10 15
[1077] Met Asp Asn Val Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1078] 20 25 30
[1079] <210> 56
[1080] <211> 32
[1081] <212> PRT
[1082] <213> 人工序列
[1083] <220>
[1084] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1085] <400> 56
[1086] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[1087] 1 5 10 15
[1088] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[1089] 20 25 30
[1090] <210> 57
[1091] <211> 32

[1092] <212> PRT
[1093] <213> 人工序列
[1094] <220>
[1095] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1096] <400> 57
[1097] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu Gln
[1098] 1 5 10 15
[1099] Met Asn Asn Leu Lys Pro Gln Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1100] 20 25 30
[1101] <210> 58
[1102] <211> 32
[1103] <212> PRT
[1104] <213> 人工序列
[1105] <220>
[1106] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1107] <400> 58
[1108] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Asp Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln
[1109] 1 5 10 15
[1110] Leu Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[1111] 20 25 30
[1112] <210> 59
[1113] <211> 32
[1114] <212> PRT
[1115] <213> 人工序列
[1116] <220>
[1117] <223> KERE-类纳米抗体 FW3序列
[1118] <400> 59
[1119] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Gly Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
[1120] 1 5 10 15
[1121] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[1122] 20 25 30
[1123] <210> 60
[1124] <211> 11
[1125] <212> PRT
[1126] <213> 人工序列
[1127] <220>
[1128] <223> KERE-类纳米抗体 FW4序列
[1129] <400> 60
[1130] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[1131] 1 5 10

[1132] <210> 61

[1133] <211> 11

[1134] <212> PRT

[1135] <213> 人工序列

[1136] <220>

[1137] <223> KERE-类纳米抗体 FW4序列

[1138] <400> 61

[1139] Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1140] 1 5 10

[1141] <210> 62

[1142] <211> 11

[1143] <212> PRT

[1144] <213> 人工序列

[1145] <220>

[1146] <223> KERE-类纳米抗体 FW4序列

[1147] <400> 62

[1148] Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

[1149] 1 5 10

[1150] <210> 63

[1151] <211> 11

[1152] <212> PRT

[1153] <213> 人工序列

[1154] <220>

[1155] <223> KERE-类纳米抗体 FW4序列

[1156] <400> 63

[1157] Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser

[1158] 1 5 10

[1159] <210> 64

[1160] <211> 30

[1161] <212> PRT

[1162] <213> 人工序列

[1163] <220>

[1164] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列

[1165] <400> 64

[1166] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1167] 1 5 10 15

[1168] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[1169] 20 25 30

[1170] <210> 65
[1171] <211> 30
[1172] <212> PRT
[1173] <213> 人工序列
[1174] <220>
[1175] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列
[1176] <400> 65
[1177] Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
[1178] 1 5 10 15
[1179] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Phe Gly Phe Ile Phe Lys
[1180] 20 25 30
[1181] <210> 66
[1182] <211> 30
[1183] <212> PRT
[1184] <213> 人工序列
[1185] <220>
[1186] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列
[1187] <400> 66
[1188] Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
[1189] 1 5 10 15
[1190] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[1191] 20 25 30
[1192] <210> 67
[1193] <211> 30
[1194] <212> PRT
[1195] <213> 人工序列
[1196] <220>
[1197] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列
[1198] <400> 67
[1199] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1200] 1 5 10 15
[1201] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr
[1202] 20 25 30
[1203] <210> 68
[1204] <211> 30
[1205] <212> PRT
[1206] <213> 人工序列
[1207] <220>
[1208] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列

[1209] <400> 68

[1210] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly

[1211] 1 5 10 15

[1212] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser

[1213] 20 25 30

[1214] <210> 69

[1215] <211> 22

[1216] <212> PRT

[1217] <213> 人工序列

[1218] <220>

[1219] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列

[1220] <400> 69

[1221] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

[1222] 1 5 10 15

[1223] Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[1224] 20

[1225] <210> 70

[1226] <211> 22

[1227] <212> PRT

[1228] <213> 人工序列

[1229] <220>

[1230] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列

[1231] <400> 70

[1232] Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

[1233] 1 5 10 15

[1234] Ser Cys Val Ala Ser Gly

[1235] 20

[1236] <210> 71

[1237] <211> 22

[1238] <212> PRT

[1239] <213> 人工序列

[1240] <220>

[1241] <223> GLEW-类纳米抗体 FW1序列

[1242] <400> 71

[1243] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu

[1244] 1 5 10 15

[1245] Ser Cys Val Phe Ser Gly

[1246] 20

[1247] <210> 72

[1248] <211> 14
[1249] <212> PRT
[1250] <213> 人工序列
[1251] <220>
[1252] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列
[1253] <400> 72
[1254] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Val Leu Glu Trp Val Ser
[1255] 1 5 10
[1256] <210> 73
[1257] <211> 14
[1258] <212> PRT
[1259] <213> 人工序列
[1260] <220>
[1261] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列
[1262] <400> 73
[1263] Trp Val Arg Arg Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[1264] 1 5 10
[1265] <210> 74
[1266] <211> 14
[1267] <212> PRT
[1268] <213> 人工序列
[1269] <220>
[1270] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列
[1271] <400> 74
[1272] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Ser
[1273] 1 5 10
[1274] <210> 75
[1275] <211> 14
[1276] <212> PRT
[1277] <213> 人工序列
[1278] <220>
[1279] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列
[1280] <400> 75
[1281] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Pro Glu Trp Val Ser
[1282] 1 5 10
[1283] <210> 76
[1284] <211> 14
[1285] <212> PRT
[1286] <213> 人工序列

[1287] <220>

[1288] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列

[1289] <400> 76

[1290] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Gln Glu Trp Val Ser

[1291] 1 5 10

[1292] <210> 77

[1293] <211> 14

[1294] <212> PRT

[1295] <213> 人工序列

[1296] <220>

[1297] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列

[1298] <400> 77

[1299] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val Ser

[1300] 1 5 10

[1301] <210> 78

[1302] <211> 14

[1303] <212> PRT

[1304] <213> 人工序列

[1305] <220>

[1306] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列

[1307] <400> 78

[1308] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

[1309] 1 5 10

[1310] <210> 79

[1311] <211> 14

[1312] <212> PRT

[1313] <213> 人工序列

[1314] <220>

[1315] <223> GLEW-类纳米抗体 FW2序列

[1316] <400> 79

[1317] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Ala Thr Glu Trp Val Ser

[1318] 1 5 10

[1319] <210> 80

[1320] <211> 32

[1321] <212> PRT

[1322] <213> 人工序列

[1323] <220>

[1324] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列

[1325] <400> 80

[1326] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[1327] 1 5 10 15
[1328] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys
[1329] 20 25 30
[1330] <210> 81
[1331] <211> 32
[1332] <212> PRT
[1333] <213> 人工序列
[1334] <220>
[1335] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列
[1336] <400> 81
[1337] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[1338] 1 5 10 15
[1339] Met Asp Ser Leu Ile Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg
[1340] 20 25 30
[1341] <210> 82
[1342] <211> 32
[1343] <212> PRT
[1344] <213> 人工序列
[1345] <220>
[1346] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列
[1347] <400> 82
[1348] Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln
[1349] 1 5 10 15
[1350] Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg
[1351] 20 25 30
[1352] <210> 83
[1353] <211> 32
[1354] <212> PRT
[1355] <213> 人工序列
[1356] <220>
[1357] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列
[1358] <400> 83
[1359] Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[1360] 1 5 10 15
[1361] Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Arg
[1362] 20 25 30
[1363] <210> 84
[1364] <211> 32

[1365] <212> PRT
[1366] <213> 人工序列
[1367] <220>
[1368] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列
[1369] <400> 84
[1370] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[1371] 1 5 10 15
[1372] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala Arg
[1373] 20 25 30
[1374] <210> 85
[1375] <211> 32
[1376] <212> PRT
[1377] <213> 人工序列
[1378] <220>
[1379] <223> GLEW-类纳米抗体 FW3序列
[1380] <400> 85
[1381] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[1382] 1 5 10 15
[1383] Met Asp Asp Leu Gln Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg
[1384] 20 25 30
[1385] <210> 86
[1386] <211> 11
[1387] <212> PRT
[1388] <213> 人工序列
[1389] <220>
[1390] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1391] <400> 86
[1392] Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1393] 1 5 10
[1394] <210> 87
[1395] <211> 11
[1396] <212> PRT
[1397] <213> 人工序列
[1398] <220>
[1399] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1400] <400> 87
[1401] Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1402] 1 5 10
[1403] <210> 88

[1404] <211> 11
[1405] <212> PRT
[1406] <213> 人工序列
[1407] <220>
[1408] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1409] <400> 88
[1410] Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1411] 1 5 10
[1412] <210> 89
[1413] <211> 11
[1414] <212> PRT
[1415] <213> 人工序列
[1416] <220>
[1417] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1418] <400> 89
[1419] Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
[1420] 1 5 10
[1421] <210> 90
[1422] <211> 11
[1423] <212> PRT
[1424] <213> 人工序列
[1425] <220>
[1426] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1427] <400> 90
[1428] Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1429] 1 5 10
[1430] <210> 91
[1431] <211> 11
[1432] <212> PRT
[1433] <213> 人工序列
[1434] <220>
[1435] <223> GLEW-类纳米抗体 FW4序列
[1436] <400> 91
[1437] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1438] 1 5 10
[1439] <210> 92
[1440] <211> 30
[1441] <212> PRT
[1442] <213> 人工序列

[1443] <220>

[1444] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1445] <400> 92

[1446] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1447] 1 5 10 15

[1448] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser

[1449] 20 25 30

[1450] <210> 93

[1451] <211> 30

[1452] <212> PRT

[1453] <213> 人工序列

[1454] <220>

[1455] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1456] <400> 93

[1457] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Gly

[1458] 1 5 10 15

[1459] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Gly

[1460] 20 25 30

[1461] <210> 94

[1462] <211> 30

[1463] <212> PRT

[1464] <213> 人工序列

[1465] <220>

[1466] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1467] <400> 94

[1468] Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly

[1469] 1 5 10 15

[1470] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Phe Gly Phe Ile Phe Lys

[1471] 20 25 30

[1472] <210> 95

[1473] <211> 30

[1474] <212> PRT

[1475] <213> 人工序列

[1476] <220>

[1477] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1478] <400> 95

[1479] Gln Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1480] 1 5 10 15

[1481] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Thr Ile Val Ser

[1482] 20 25 30

[1483] <210> 96

[1484] <211> 30

[1485] <212> PRT

[1486] <213> 人工序列

[1487] <220>

[1488] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1489] <400> 96

[1490] Gln Glu His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Asp Ile Gly Gly

[1491] 1 5 10 15

[1492] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Ile Phe Ser

[1493] 20 25 30

[1494] <210> 97

[1495] <211> 30

[1496] <212> PRT

[1497] <213> 人工序列

[1498] <220>

[1499] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1500] <400> 97

[1501] Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly

[1502] 1 5 10 15

[1503] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[1504] 20 25 30

[1505] <210> 98

[1506] <211> 30

[1507] <212> PRT

[1508] <213> 人工序列

[1509] <220>

[1510] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列

[1511] <400> 98

[1512] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1513] 1 5 10 15

[1514] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr

[1515] 20 25 30

[1516] <210> 99

[1517] <211> 30

[1518] <212> PRT

[1519] <213> 人工序列

[1520] <220>

[1521] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列
[1522] <400> 99
[1523] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly
[1524] 1 5 10 15
[1525] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser
[1526] 20 25 30
[1527] <210> 100
[1528] <211> 22
[1529] <212> PRT
[1530] <213> 人工序列
[1531] <220>
[1532] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列
[1533] <400> 100
[1534] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu
[1535] 1 5 10 15
[1536] Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[1537] 20
[1538] <210> 101
[1539] <211> 22
[1540] <212> PRT
[1541] <213> 人工序列
[1542] <220>
[1543] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW1序列
[1544] <400> 101
[1545] Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
[1546] 1 5 10 15
[1547] Ser Cys Ala Ala Ser Arg
[1548] 20
[1549] <210> 102
[1550] <211> 14
[1551] <212> PRT
[1552] <213> 人工序列
[1553] <220>
[1554] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列
[1555] <400> 102
[1556] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[1557] 1 5 10
[1558] <210> 103
[1559] <211> 14

[1560] <212> PRT
[1561] <213> 人工序列
[1562] <220>
[1563] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列
[1564] <400> 103
[1565] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Val Leu Glu Trp Val Ser
[1566] 1 5 10
[1567] <210> 104
[1568] <211> 14
[1569] <212> PRT
[1570] <213> 人工序列
[1571] <220>
[1572] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列
[1573] <400> 104
[1574] Trp Val Arg Arg Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[1575] 1 5 10
[1576] <210> 105
[1577] <211> 14
[1578] <212> PRT
[1579] <213> 人工序列
[1580] <220>
[1581] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列
[1582] <400> 105
[1583] Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser
[1584] 1 5 10
[1585] <210> 106
[1586] <211> 14
[1587] <212> PRT
[1588] <213> 人工序列
[1589] <220>
[1590] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列
[1591] <400> 106
[1592] Trp Val Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu Pro Glu Trp Val Ser
[1593] 1 5 10
[1594] <210> 107
[1595] <211> 14
[1596] <212> PRT
[1597] <213> 人工序列
[1598] <220>

[1599] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列

[1600] <400> 107

[1601] Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu His Glu Phe Val Ala

[1602] 1 5 10

[1603] <210> 108

[1604] <211> 14

[1605] <212> PRT

[1606] <213> 人工序列

[1607] <220>

[1608] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列

[1609] <400> 108

[1610] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Thr Glu Leu Val Ala

[1611] 1 5 10

[1612] <210> 109

[1613] <211> 14

[1614] <212> PRT

[1615] <213> 人工序列

[1616] <220>

[1617] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列

[1618] <400> 109

[1619] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val Ser

[1620] 1 5 10

[1621] <210> 110

[1622] <211> 14

[1623] <212> PRT

[1624] <213> 人工序列

[1625] <220>

[1626] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列

[1627] <400> 110

[1628] Trp Leu Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

[1629] 1 5 10

[1630] <210> 111

[1631] <211> 14

[1632] <212> PRT

[1633] <213> 人工序列

[1634] <220>

[1635] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW2序列

[1636] <400> 111

[1637] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Phe Val Ser

[1638] 1 5 10

[1639] <210> 112

[1640] <211> 32

[1641] <212> PRT

[1642] <213> 人工序列

[1643] <220>

[1644] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1645] <400> 112

[1646] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[1647] 1 5 10 15

[1648] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[1649] 20 25 30

[1650] <210> 113

[1651] <211> 32

[1652] <212> PRT

[1653] <213> 人工序列

[1654] <220>

[1655] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1656] <400> 113

[1657] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

[1658] 1 5 10 15

[1659] Met Asp Ser Leu Ile Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg

[1660] 20 25 30

[1661] <210> 114

[1662] <211> 32

[1663] <212> PRT

[1664] <213> 人工序列

[1665] <220>

[1666] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1667] <400> 114

[1668] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Glu Met Tyr Leu Gln

[1669] 1 5 10 15

[1670] Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Trp Cys Gly Ala

[1671] 20 25 30

[1672] <210> 115

[1673] <211> 32

[1674] <212> PRT

[1675] <213> 人工序列

[1676] <220>

[1677] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1678] <400> 115

[1679] Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Ser Asn Arg Asn Met Ile Tyr Leu Gln

[1680] 1 5 10 15

[1681] Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[1682] 20 25 30

[1683] <210> 116

[1684] <211> 32

[1685] <212> PRT

[1686] <213> 人工序列

[1687] <220>

[1688] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1689] <400> 116

[1690] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr Leu His

[1691] 1 5 10 15

[1692] Leu Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Arg

[1693] 20 25 30

[1694] <210> 117

[1695] <211> 32

[1696] <212> PRT

[1697] <213> 人工序列

[1698] <220>

[1699] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1700] <400> 117

[1701] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu Arg

[1702] 1 5 10 15

[1703] Leu Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Asn Leu

[1704] 20 25 30

[1705] <210> 118

[1706] <211> 32

[1707] <212> PRT

[1708] <213> 人工序列

[1709] <220>

[1710] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列

[1711] <400> 118

[1712] Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr Leu Gln

[1713] 1 5 10 15

[1714] Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Arg

[1715] 20 25 30

[1716] <210> 119
[1717] <211> 32
[1718] <212> PRT
[1719] <213> 人工序列
[1720] <220>
[1721] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW3序列
[1722] <400> 119
[1723] Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Arg
[1724] 1 5 10 15
[1725] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val
[1726] 20 25 30
[1727] <210> 120
[1728] <211> 11
[1729] <212> PRT
[1730] <213> 人工序列
[1731] <220>
[1732] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1733] <400> 120
[1734] Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1735] 1 5 10
[1736] <210> 121
[1737] <211> 11
[1738] <212> PRT
[1739] <213> 人工序列
[1740] <220>
[1741] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1742] <400> 121
[1743] Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1744] 1 5 10
[1745] <210> 122
[1746] <211> 11
[1747] <212> PRT
[1748] <213> 人工序列
[1749] <220>
[1750] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1751] <400> 122
[1752] Gly Asn Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1753] 1 5 10
[1754] <210> 123

[1755] <211> 11
[1756] <212> PRT
[1757] <213> 人工序列
[1758] <220>
[1759] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1760] <400> 123
[1761] Ser Ser Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[1762] 1 5 10
[1763] <210> 124
[1764] <211> 11
[1765] <212> PRT
[1766] <213> 人工序列
[1767] <220>
[1768] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1769] <400> 124
[1770] Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1771] 1 5 10
[1772] <210> 125
[1773] <211> 11
[1774] <212> PRT
[1775] <213> 人工序列
[1776] <220>
[1777] <223> P,R,S 103-类纳米抗体 FW4序列
[1778] <400> 125
[1779] Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
[1780] 1 5 10
[1781] <210> 126
[1782] <211> 30
[1783] <212> PRT
[1784] <213> 人工序列
[1785] <220>
[1786] <223> 纳米抗体序列
[1787] <400> 126
[1788] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1789] 1 5 10 15
[1790] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Phe Ser
[1791] 20 25 30
[1792] <210> 127
[1793] <211> 30

[1794] <212> PRT
[1795] <213> 人工序列
[1796] <220>
[1797] <223> 纳米抗体序列
[1798] <400> 127
[1799] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1800] 1 5 10 15
[1801] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Ile Ser
[1802] 20 25 30
[1803] <210> 128
[1804] <211> 30
[1805] <212> PRT
[1806] <213> 人工序列
[1807] <220>
[1808] <223> 纳米抗体序列
[1809] <400> 128
[1810] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1811] 1 5 10 15
[1812] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[1813] 20 25 30
[1814] <210> 129
[1815] <211> 30
[1816] <212> PRT
[1817] <213> 人工序列
[1818] <220>
[1819] <223> 纳米抗体序列
[1820] <400> 129
[1821] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1822] 1 5 10 15
[1823] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp
[1824] 20 25 30
[1825] <210> 130
[1826] <211> 30
[1827] <212> PRT
[1828] <213> 人工序列
[1829] <220>
[1830] <223> 纳米抗体序列
[1831] <400> 130
[1832] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1833] 1 5 10 15

[1834] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp

[1835] 20 25 30

[1836] <210> 131

[1837] <211> 30

[1838] <212> PRT

[1839] <213> 人工序列

[1840] <220>

[1841] <223> 纳米抗体序列

[1842] <400> 131

[1843] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1844] 1 5 10 15

[1845] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Asp Gly Arg Thr Phe Ser

[1846] 20 25 30

[1847] <210> 132

[1848] <211> 30

[1849] <212> PRT

[1850] <213> 人工序列

[1851] <220>

[1852] <223> 纳米抗体序列

[1853] <400> 132

[1854] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[1855] 1 5 10 15

[1856] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Asp Ser Glu Arg Ser Phe Ser

[1857] 20 25 30

[1858] <210> 133

[1859] <211> 30

[1860] <212> PRT

[1861] <213> 人工序列

[1862] <220>

[1863] <223> 纳米抗体序列

[1864] <400> 133

[1865] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1866] 1 5 10 15

[1867] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Leu Gly

[1868] 20 25 30

[1869] <210> 134

[1870] <211> 30

[1871] <212> PRT

[1872] <213> 人工序列
[1873] <220>
[1874] <223> 纳米抗体序列
[1875] <400> 134
[1876] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1877] 1 5 10 15
[1878] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Gly
[1879] 20 25 30
[1880] <210> 135
[1881] <211> 30
[1882] <212> PRT
[1883] <213> 人工序列
[1884] <220>
[1885] <223> 纳米抗体序列
[1886] <400> 135
[1887] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1888] 1 5 10 15
[1889] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp
[1890] 20 25 30
[1891] <210> 136
[1892] <211> 30
[1893] <212> PRT
[1894] <213> 人工序列
[1895] <220>
[1896] <223> 纳米抗体序列
[1897] <400> 136
[1898] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1899] 1 5 10 15
[1900] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Asn Ile Asn Ile
[1901] 20 25 30
[1902] <210> 137
[1903] <211> 30
[1904] <212> PRT
[1905] <213> 人工序列
[1906] <220>
[1907] <223> 纳米抗体序列
[1908] <400> 137
[1909] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1910] 1 5 10 15

[1911] Ser Gln Ser Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn
[1912] 20 25 30
[1913] <210> 138
[1914] <211> 30
[1915] <212> PRT
[1916] <213> 人工序列
[1917] <220>
[1918] <223> 纳米抗体序列
[1919] <400> 138
[1920] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1921] 1 5 10 15
[1922] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn
[1923] 20 25 30
[1924] <210> 139
[1925] <211> 30
[1926] <212> PRT
[1927] <213> 人工序列
[1928] <220>
[1929] <223> 纳米抗体序列
[1930] <400> 139
[1931] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1932] 1 5 10 15
[1933] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser
[1934] 20 25 30
[1935] <210> 140
[1936] <211> 30
[1937] <212> PRT
[1938] <213> 人工序列
[1939] <220>
[1940] <223> 纳米抗体序列
[1941] <400> 140
[1942] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1943] 1 5 10 15
[1944] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Arg
[1945] 20 25 30
[1946] <210> 141
[1947] <211> 30
[1948] <212> PRT
[1949] <213> 人工序列

[1950] <220>
[1951] <223> 纳米抗体序列
[1952] <400> 141
[1953] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1954] 1 5 10 15
[1955] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Asp Ser Val Phe Thr
[1956] 20 25 30
[1957] <210> 142
[1958] <211> 30
[1959] <212> PRT
[1960] <213> 人工序列
[1961] <220>
[1962] <223> 纳米抗体序列
[1963] <400> 142
[1964] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
[1965] 1 5 10 15
[1966] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asp
[1967] 20 25 30
[1968] <210> 143
[1969] <211> 30
[1970] <212> PRT
[1971] <213> 人工序列
[1972] <220>
[1973] <223> 纳米抗体序列
[1974] <400> 143
[1975] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1976] 1 5 10 15
[1977] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser
[1978] 20 25 30
[1979] <210> 144
[1980] <211> 30
[1981] <212> PRT
[1982] <213> 人工序列
[1983] <220>
[1984] <223> 纳米抗体序列
[1985] <400> 144
[1986] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[1987] 1 5 10 15
[1988] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

[1989] 20 25 30

[1990] <210> 145

[1991] <211> 30

[1992] <212> PRT

[1993] <213> 人工序列

[1994] <220>

[1995] <223> 纳米抗体序列

[1996] <400> 145

[1997] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[1998] 1 5 10 15

[1999] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe Ser

[2000] 20 25 30

[2001] <210> 146

[2002] <211> 30

[2003] <212> PRT

[2004] <213> 人工序列

[2005] <220>

[2006] <223> 纳米抗体序列

[2007] <400> 146

[2008] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2009] 1 5 10 15

[2010] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser

[2011] 20 25 30

[2012] <210> 147

[2013] <211> 30

[2014] <212> PRT

[2015] <213> 人工序列

[2016] <220>

[2017] <223> 纳米抗体序列

[2018] <400> 147

[2019] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2020] 1 5 10 15

[2021] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Arg

[2022] 20 25 30

[2023] <210> 148

[2024] <211> 30

[2025] <212> PRT

[2026] <213> 人工序列

[2027] <220>

[2028] <223> 纳米抗体序列

[2029] <400> 148

[2030] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2031] 1 5 10 15

[2032] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Arg

[2033] 20 25 30

[2034] <210> 149

[2035] <211> 30

[2036] <212> PRT

[2037] <213> 人工序列

[2038] <220>

[2039] <223> 纳米抗体序列

[2040] <400> 149

[2041] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2042] 1 5 10 15

[2043] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

[2044] 20 25 30

[2045] <210> 150

[2046] <211> 30

[2047] <212> PRT

[2048] <213> 人工序列

[2049] <220>

[2050] <223> 纳米抗体序列

[2051] <400> 150

[2052] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2053] 1 5 10 15

[2054] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[2055] 20 25 30

[2056] <210> 151

[2057] <211> 30

[2058] <212> PRT

[2059] <213> 人工序列

[2060] <220>

[2061] <223> 纳米抗体序列

[2062] <400> 151

[2063] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2064] 1 5 10 15

[2065] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser

[2066] 20 25 30

[2067] <210> 152
[2068] <211> 30
[2069] <212> PRT
[2070] <213> 人工序列
[2071] <220>
[2072] <223> 纳米抗体序列
[2073] <400> 152
[2074] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2075] 1 5 10 15
[2076] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2077] 20 25 30
[2078] <210> 153
[2079] <211> 30
[2080] <212> PRT
[2081] <213> 人工序列
[2082] <220>
[2083] <223> 纳米抗体序列
[2084] <400> 153
[2085] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2086] 1 5 10 15
[2087] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp
[2088] 20 25 30
[2089] <210> 154
[2090] <211> 30
[2091] <212> PRT
[2092] <213> 人工序列
[2093] <220>
[2094] <223> 纳米抗体序列
[2095] <400> 154
[2096] Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2097] 1 5 10 15
[2098] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[2099] 20 25 30
[2100] <210> 155
[2101] <211> 30
[2102] <212> PRT
[2103] <213> 人工序列
[2104] <220>
[2105] <223> 纳米抗体序列

[2106] <400> 155

[2107] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2108] 1 5 10 15

[2109] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[2110] 20 25 30

[2111] <210> 156

[2112] <211> 30

[2113] <212> PRT

[2114] <213> 人工序列

[2115] <220>

[2116] <223> 纳米抗体序列

[2117] <400> 156

[2118] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2119] 1 5 10 15

[2120] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[2121] 20 25 30

[2122] <210> 157

[2123] <211> 30

[2124] <212> PRT

[2125] <213> 人工序列

[2126] <220>

[2127] <223> 纳米抗体序列

[2128] <400> 157

[2129] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2130] 1 5 10 15

[2131] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[2132] 20 25 30

[2133] <210> 158

[2134] <211> 30

[2135] <212> PRT

[2136] <213> 人工序列

[2137] <220>

[2138] <223> 纳米抗体序列

[2139] <400> 158

[2140] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2141] 1 5 10 15

[2142] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[2143] 20 25 30

[2144] <210> 159

[2145] <211> 30
[2146] <212> PRT
[2147] <213> 人工序列
[2148] <220>
[2149] <223> 纳米抗体序列
[2150] <400> 159
[2151] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2152] 1 5 10 15
[2153] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[2154] 20 25 30
[2155] <210> 160
[2156] <211> 30
[2157] <212> PRT
[2158] <213> 人工序列
[2159] <220>
[2160] <223> 纳米抗体序列
[2161] <400> 160
[2162] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2163] 1 5 10 15
[2164] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg
[2165] 20 25 30
[2166] <210> 161
[2167] <211> 30
[2168] <212> PRT
[2169] <213> 人工序列
[2170] <220>
[2171] <223> 纳米抗体序列
[2172] <400> 161
[2173] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2174] 1 5 10 15
[2175] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Val Ile Phe Arg
[2176] 20 25 30
[2177] <210> 162
[2178] <211> 30
[2179] <212> PRT
[2180] <213> 人工序列
[2181] <220>
[2182] <223> 纳米抗体序列
[2183] <400> 162

[2184] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2185] 1 5 10 15
[2186] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg
[2187] 20 25 30
[2188] <210> 163
[2189] <211> 30
[2190] <212> PRT
[2191] <213> 人工序列
[2192] <220>
[2193] <223> 纳米抗体序列
[2194] <400> 163
[2195] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2196] 1 5 10 15
[2197] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg
[2198] 20 25 30
[2199] <210> 164
[2200] <211> 30
[2201] <212> PRT
[2202] <213> 人工序列
[2203] <220>
[2204] <223> 纳米抗体序列
[2205] <400> 164
[2206] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2207] 1 5 10 15
[2208] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg
[2209] 20 25 30
[2210] <210> 165
[2211] <211> 30
[2212] <212> PRT
[2213] <213> 人工序列
[2214] <220>
[2215] <223> 纳米抗体序列
[2216] <400> 165
[2217] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[2218] 1 5 10 15
[2219] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser
[2220] 20 25 30
[2221] <210> 166
[2222] <211> 30

[2223] <212> PRT
[2224] <213> 人工序列
[2225] <220>
[2226] <223> 纳米抗体序列
[2227] <400> 166
[2228] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[2229] 1 5 10 15
[2230] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser
[2231] 20 25 30
[2232] <210> 167
[2233] <211> 30
[2234] <212> PRT
[2235] <213> 人工序列
[2236] <220>
[2237] <223> 纳米抗体序列
[2238] <400> 167
[2239] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2240] 1 5 10 15
[2241] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp
[2242] 20 25 30
[2243] <210> 168
[2244] <211> 30
[2245] <212> PRT
[2246] <213> 人工序列
[2247] <220>
[2248] <223> 纳米抗体序列
[2249] <400> 168
[2250] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2251] 1 5 10 15
[2252] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr
[2253] 20 25 30
[2254] <210> 169
[2255] <211> 30
[2256] <212> PRT
[2257] <213> 人工序列
[2258] <220>
[2259] <223> 纳米抗体序列
[2260] <400> 169
[2261] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2262] 1 5 10 15
[2263] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr
[2264] 20 25 30
[2265] <210> 170
[2266] <211> 30
[2267] <212> PRT
[2268] <213> 人工序列
[2269] <220>
[2270] <223> 纳米抗体序列
[2271] <400> 170
[2272] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2273] 1 5 10 15
[2274] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr His
[2275] 20 25 30
[2276] <210> 171
[2277] <211> 30
[2278] <212> PRT
[2279] <213> 人工序列
[2280] <220>
[2281] <223> 纳米抗体序列
[2282] <400> 171
[2283] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2284] 1 5 10 15
[2285] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp
[2286] 20 25 30
[2287] <210> 172
[2288] <211> 30
[2289] <212> PRT
[2290] <213> 人工序列
[2291] <220>
[2292] <223> 纳米抗体序列
[2293] <400> 172
[2294] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp
[2295] 1 5 10 15
[2296] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2297] 20 25 30
[2298] <210> 173
[2299] <211> 30
[2300] <212> PRT

[2301] <213> 人工序列
[2302] <220>
[2303] <223> 纳米抗体序列
[2304] <400> 173
[2305] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2306] 1 5 10 15
[2307] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2308] 20 25 30
[2309] <210> 174
[2310] <211> 30
[2311] <212> PRT
[2312] <213> 人工序列
[2313] <220>
[2314] <223> 纳米抗体序列
[2315] <400> 174
[2316] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2317] 1 5 10 15
[2318] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2319] 20 25 30
[2320] <210> 175
[2321] <211> 30
[2322] <212> PRT
[2323] <213> 人工序列
[2324] <220>
[2325] <223> 纳米抗体序列
[2326] <400> 175
[2327] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2328] 1 5 10 15
[2329] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2330] 20 25 30
[2331] <210> 176
[2332] <211> 30
[2333] <212> PRT
[2334] <213> 人工序列
[2335] <220>
[2336] <223> 纳米抗体序列
[2337] <400> 176
[2338] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2339] 1 5 10 15

[2340] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2341] 20 25 30
[2342] <210> 177
[2343] <211> 30
[2344] <212> PRT
[2345] <213> 人工序列
[2346] <220>
[2347] <223> 纳米抗体序列
[2348] <400> 177
[2349] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2350] 1 5 10 15
[2351] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2352] 20 25 30
[2353] <210> 178
[2354] <211> 30
[2355] <212> PRT
[2356] <213> 人工序列
[2357] <220>
[2358] <223> 纳米抗体序列
[2359] <400> 178
[2360] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[2361] 1 5 10 15
[2362] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
[2363] 20 25 30
[2364] <210> 179
[2365] <211> 30
[2366] <212> PRT
[2367] <213> 人工序列
[2368] <220>
[2369] <223> 纳米抗体序列
[2370] <400> 179
[2371] Glu Val Gln Leu Val Lys Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2372] 1 5 10 15
[2373] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr
[2374] 20 25 30
[2375] <210> 180
[2376] <211> 30
[2377] <212> PRT
[2378] <213> 人工序列

[2379] <220>

[2380] <223> 纳米抗体序列

[2381] <400> 180

[2382] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2383] 1 5 10 15

[2384] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2385] 20 25 30

[2386] <210> 181

[2387] <211> 30

[2388] <212> PRT

[2389] <213> 人工序列

[2390] <220>

[2391] <223> 纳米抗体序列

[2392] <400> 181

[2393] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2394] 1 5 10 15

[2395] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2396] 20 25 30

[2397] <210> 182

[2398] <211> 30

[2399] <212> PRT

[2400] <213> 人工序列

[2401] <220>

[2402] <223> 纳米抗体序列

[2403] <400> 182

[2404] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2405] 1 5 10 15

[2406] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2407] 20 25 30

[2408] <210> 183

[2409] <211> 30

[2410] <212> PRT

[2411] <213> 人工序列

[2412] <220>

[2413] <223> 纳米抗体序列

[2414] <400> 183

[2415] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2416] 1 5 10 15

[2417] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2418] 20 25 30

[2419] <210> 184

[2420] <211> 30

[2421] <212> PRT

[2422] <213> 人工序列

[2423] <220>

[2424] <223> 纳米抗体序列

[2425] <400> 184

[2426] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2427] 1 5 10 15

[2428] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2429] 20 25 30

[2430] <210> 185

[2431] <211> 30

[2432] <212> PRT

[2433] <213> 人工序列

[2434] <220>

[2435] <223> 纳米抗体序列

[2436] <400> 185

[2437] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2438] 1 5 10 15

[2439] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly His Ala Phe Thr

[2440] 20 25 30

[2441] <210> 186

[2442] <211> 30

[2443] <212> PRT

[2444] <213> 人工序列

[2445] <220>

[2446] <223> 纳米抗体序列

[2447] <400> 186

[2448] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2449] 1 5 10 15

[2450] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2451] 20 25 30

[2452] <210> 187

[2453] <211> 30

[2454] <212> PRT

[2455] <213> 人工序列

[2456] <220>

[2457] <223> 纳米抗体序列

[2458] <400> 187

[2459] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2460] 1 5 10 15

[2461] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Arg Thr Leu Tyr

[2462] 20 25 30

[2463] <210> 188

[2464] <211> 30

[2465] <212> PRT

[2466] <213> 人工序列

[2467] <220>

[2468] <223> 纳米抗体序列

[2469] <400> 188

[2470] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2471] 1 5 10 15

[2472] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Tyr

[2473] 20 25 30

[2474] <210> 189

[2475] <211> 30

[2476] <212> PRT

[2477] <213> 人工序列

[2478] <220>

[2479] <223> 纳米抗体序列

[2480] <400> 189

[2481] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2482] 1 5 10 15

[2483] Ser Leu Glu Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[2484] 20 25 30

[2485] <210> 190

[2486] <211> 30

[2487] <212> PRT

[2488] <213> 人工序列

[2489] <220>

[2490] <223> 纳米抗体序列

[2491] <400> 190

[2492] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2493] 1 5 10 15

[2494] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Phe

[2495] 20 25 30

[2496] <210> 191
[2497] <211> 30
[2498] <212> PRT
[2499] <213> 人工序列
[2500] <220>
[2501] <223> 纳米抗体序列
[2502] <400> 191
[2503] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2504] 1 5 10 15
[2505] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr
[2506] 20 25 30
[2507] <210> 192
[2508] <211> 30
[2509] <212> PRT
[2510] <213> 人工序列
[2511] <220>
[2512] <223> 纳米抗体序列
[2513] <400> 192
[2514] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[2515] 1 5 10 15
[2516] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr
[2517] 20 25 30
[2518] <210> 193
[2519] <211> 30
[2520] <212> PRT
[2521] <213> 人工序列
[2522] <220>
[2523] <223> 纳米抗体序列
[2524] <400> 193
[2525] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2526] 1 5 10 15
[2527] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp
[2528] 20 25 30
[2529] <210> 194
[2530] <211> 30
[2531] <212> PRT
[2532] <213> 人工序列
[2533] <220>
[2534] <223> 纳米抗体序列

[2535] <400> 194

[2536] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2537] 1 5 10 15

[2538] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

[2539] 20 25 30

[2540] <210> 195

[2541] <211> 30

[2542] <212> PRT

[2543] <213> 人工序列

[2544] <220>

[2545] <223> 纳米抗体序列

[2546] <400> 195

[2547] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[2548] 1 5 10 15

[2549] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

[2550] 20 25 30

[2551] <210> 196

[2552] <211> 30

[2553] <212> PRT

[2554] <213> 人工序列

[2555] <220>

[2556] <223> 纳米抗体序列

[2557] <400> 196

[2558] Glu Val Gln Leu Val Lys Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2559] 1 5 10 15

[2560] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser

[2561] 20 25 30

[2562] <210> 197

[2563] <211> 5

[2564] <212> PRT

[2565] <213> 人工序列

[2566] <220>

[2567] <223> 纳米抗体序列

[2568] <400> 197

[2569] Ser Tyr Ala Leu Gly

[2570] 1 5

[2571] <210> 198

[2572] <211> 5

[2573] <212> PRT

[2574] <213> 人工序列
[2575] <220>
[2576] <223> 纳米抗体序列
[2577] <400> 198
[2578] Asn Tyr Asp Met Gly
[2579] 1 5
[2580] <210> 199
[2581] <211> 5
[2582] <212> PRT
[2583] <213> 人工序列
[2584] <220>
[2585] <223> 纳米抗体序列
[2586] <400> 199
[2587] Ser Tyr Ala Met Ser
[2588] 1 5
[2589] <210> 200
[2590] <211> 5
[2591] <212> PRT
[2592] <213> 人工序列
[2593] <220>
[2594] <223> 纳米抗体序列
[2595] <400> 200
[2596] Asp Tyr Ala Ile Gly
[2597] 1 5
[2598] <210> 201
[2599] <211> 5
[2600] <212> PRT
[2601] <213> 人工序列
[2602] <220>
[2603] <223> 纳米抗体序列
[2604] <400> 201
[2605] Asp Tyr Ser Ile Gly
[2606] 1 5
[2607] <210> 202
[2608] <211> 5
[2609] <212> PRT
[2610] <213> 人工序列
[2611] <220>
[2612] <223> 纳米抗体序列

[2613] <400> 202
[2614] Thr Tyr Gly Met Thr
[2615] 1 5
[2616] <210> 203
[2617] <211> 5
[2618] <212> PRT
[2619] <213> 人工序列
[2620] <220>
[2621] <223> 纳米抗体序列
[2622] <400> 203
[2623] Phe Asn Ala Met Gly
[2624] 1 5
[2625] <210> 204
[2626] <211> 5
[2627] <212> PRT
[2628] <213> 人工序列
[2629] <220>
[2630] <223> 纳米抗体序列
[2631] <400> 204
[2632] Tyr Tyr Ala Ile Gly
[2633] 1 5
[2634] <210> 205
[2635] <211> 5
[2636] <212> PRT
[2637] <213> 人工序列
[2638] <220>
[2639] <223> 纳米抗体序列
[2640] <400> 205
[2641] Tyr Tyr Ala Ile Gly
[2642] 1 5
[2643] <210> 206
[2644] <211> 5
[2645] <212> PRT
[2646] <213> 人工序列
[2647] <220>
[2648] <223> 纳米抗体序列
[2649] <400> 206
[2650] Asp Tyr Ala Ile Gly
[2651] 1 5

[2652] <210> 207
[2653] <211> 5
[2654] <212> PRT
[2655] <213> 人工序列
[2656] <220>
[2657] <223> 纳米抗体序列
[2658] <400> 207
[2659] Ile Asn Tyr Met Ala
[2660] 1 5
[2661] <210> 208
[2662] <211> 5
[2663] <212> PRT
[2664] <213> 人工序列
[2665] <220>
[2666] <223> 纳米抗体序列
[2667] <400> 208
[2668] Ile Asn Val Met Gly
[2669] 1 5
[2670] <210> 209
[2671] <211> 5
[2672] <212> PRT
[2673] <213> 人工序列
[2674] <220>
[2675] <223> 纳米抗体序列
[2676] <400> 209
[2677] Ile His Val Met Gly
[2678] 1 5
[2679] <210> 210
[2680] <211> 5
[2681] <212> PRT
[2682] <213> 人工序列
[2683] <220>
[2684] <223> 纳米抗体序列
[2685] <400> 210
[2686] Thr His Ala Met Gly
[2687] 1 5
[2688] <210> 211
[2689] <211> 5
[2690] <212> PRT

[2691] <213> 人工序列
[2692] <220>
[2693] <223> 纳米抗体序列
[2694] <400> 211
[2695] Ile Asp Val Met Arg
[2696] 1 5
[2697] <210> 212
[2698] <211> 5
[2699] <212> PRT
[2700] <213> 人工序列
[2701] <220>
[2702] <223> 纳米抗体序列
[2703] <400> 212
[2704] Ala Lys Ala Val Gly
[2705] 1 5
[2706] <210> 213
[2707] <211> 5
[2708] <212> PRT
[2709] <213> 人工序列
[2710] <220>
[2711] <223> 纳米抗体序列
[2712] <400> 213
[2713] Tyr Tyr Ala Leu Gly
[2714] 1 5
[2715] <210> 214
[2716] <211> 5
[2717] <212> PRT
[2718] <213> 人工序列
[2719] <220>
[2720] <223> 纳米抗体序列
[2721] <400> 214
[2722] Arg Gly Arg Leu Gly
[2723] 1 5
[2724] <210> 215
[2725] <211> 5
[2726] <212> PRT
[2727] <213> 人工序列
[2728] <220>
[2729] <223> 纳米抗体序列

[2730] <400> 215
[2731] Ser Tyr Ala Thr Gly
[2732] 1 5
[2733] <210> 216
[2734] <211> 5
[2735] <212> PRT
[2736] <213> 人工序列
[2737] <220>
[2738] <223> 纳米抗体序列
[2739] <400> 216
[2740] Ser Tyr Ala Thr Gly
[2741] 1 5
[2742] <210> 217
[2743] <211> 5
[2744] <212> PRT
[2745] <213> 人工序列
[2746] <220>
[2747] <223> 纳米抗体序列
[2748] <400> 217
[2749] Ser Tyr Val Met Gly
[2750] 1 5
[2751] <210> 218
[2752] <211> 5
[2753] <212> PRT
[2754] <213> 人工序列
[2755] <220>
[2756] <223> 纳米抗体序列
[2757] <400> 218
[2758] Pro Tyr Arg Met Gly
[2759] 1 5
[2760] <210> 219
[2761] <211> 5
[2762] <212> PRT
[2763] <213> 人工序列
[2764] <220>
[2765] <223> 纳米抗体序列
[2766] <400> 219
[2767] Val Lys Asn Val Gly
[2768] 1 5

[2769] <210> 220
[2770] <211> 5
[2771] <212> PRT
[2772] <213> 人工序列
[2773] <220>
[2774] <223> 纳米抗体序列
[2775] <400> 220
[2776] Ser Tyr Ala Thr Gly
[2777] 1 5
[2778] <210> 221
[2779] <211> 5
[2780] <212> PRT
[2781] <213> 人工序列
[2782] <220>
[2783] <223> 纳米抗体序列
[2784] <400> 221
[2785] Ser Tyr Arg Met Ala
[2786] 1 5
[2787] <210> 222
[2788] <211> 5
[2789] <212> PRT
[2790] <213> 人工序列
[2791] <220>
[2792] <223> 纳米抗体序列
[2793] <400> 222
[2794] Ser Tyr Val Val Gly
[2795] 1 5
[2796] <210> 223
[2797] <211> 5
[2798] <212> PRT
[2799] <213> 人工序列
[2800] <220>
[2801] <223> 纳米抗体序列
[2802] <400> 223
[2803] Thr Tyr Lys Met Gly
[2804] 1 5
[2805] <210> 224
[2806] <211> 5
[2807] <212> PRT

[2808] <213> 人工序列

[2809] <220>

[2810] <223> 纳米抗体序列

[2811] <400> 224

[2812] Asp Tyr Asp Ile Gly

[2813] 1 5

[2814] <210> 225

[2815] <211> 5

[2816] <212> PRT

[2817] <213> 人工序列

[2818] <220>

[2819] <223> 纳米抗体序列

[2820] <400> 225

[2821] Ser Tyr Trp Met Tyr

[2822] 1 5

[2823] <210> 226

[2824] <211> 5

[2825] <212> PRT

[2826] <213> 人工序列

[2827] <220>

[2828] <223> 纳米抗体序列

[2829] <400> 226

[2830] Ser Tyr Trp Met Tyr

[2831] 1 5

[2832] <210> 227

[2833] <211> 5

[2834] <212> PRT

[2835] <213> 人工序列

[2836] <220>

[2837] <223> 纳米抗体序列

[2838] <400> 227

[2839] Ser Tyr Trp Met Tyr

[2840] 1 5

[2841] <210> 228

[2842] <211> 5

[2843] <212> PRT

[2844] <213> 人工序列

[2845] <220>

[2846] <223> 纳米抗体序列

[2847] <400> 228
[2848] Asn Tyr Trp Met Tyr
[2849] 1 5
[2850] <210> 229
[2851] <211> 5
[2852] <212> PRT
[2853] <213> 人工序列
[2854] <220>
[2855] <223> 纳米抗体序列
[2856] <400> 229
[2857] Ser Tyr Trp Met Tyr
[2858] 1 5
[2859] <210> 230
[2860] <211> 5
[2861] <212> PRT
[2862] <213> 人工序列
[2863] <220>
[2864] <223> 纳米抗体序列
[2865] <400> 230
[2866] Ser Tyr Trp Met Tyr
[2867] 1 5
[2868] <210> 231
[2869] <211> 5
[2870] <212> PRT
[2871] <213> 人工序列
[2872] <220>
[2873] <223> 纳米抗体序列
[2874] <400> 231
[2875] Leu Asn Ala Met Gly
[2876] 1 5
[2877] <210> 232
[2878] <211> 5
[2879] <212> PRT
[2880] <213> 人工序列
[2881] <220>
[2882] <223> 纳米抗体序列
[2883] <400> 232
[2884] Leu Asn Ala Met Gly
[2885] 1 5

[2886] <210> 233
[2887] <211> 5
[2888] <212> PRT
[2889] <213> 人工序列
[2890] <220>
[2891] <223> 纳米抗体序列
[2892] <400> 233
[2893] Leu Asn Ala Met Gly
[2894] 1 5
[2895] <210> 234
[2896] <211> 5
[2897] <212> PRT
[2898] <213> 人工序列
[2899] <220>
[2900] <223> 纳米抗体序列
[2901] <400> 234
[2902] Leu Asn Ala Met Gly
[2903] 1 5
[2904] <210> 235
[2905] <211> 5
[2906] <212> PRT
[2907] <213> 人工序列
[2908] <220>
[2909] <223> 纳米抗体序列
[2910] <400> 235
[2911] Leu Asn Ala Met Gly
[2912] 1 5
[2913] <210> 236
[2914] <211> 5
[2915] <212> PRT
[2916] <213> 人工序列
[2917] <220>
[2918] <223> 纳米抗体序列
[2919] <400> 236
[2920] Ile Asn Trp Phe Gly
[2921] 1 5
[2922] <210> 237
[2923] <211> 5
[2924] <212> PRT

[2925] <213> 人工序列

[2926] <220>

[2927] <223> 纳米抗体序列

[2928] <400> 237

[2929] Ile Asn Trp Phe Gly

[2930] 1 5

[2931] <210> 238

[2932] <211> 3

[2933] <212> PRT

[2934] <213> 人工序列

[2935] <220>

[2936] <223> 纳米抗体序列

[2937] <400> 238

[2938] Ala Met Gly

[2939] 1

[2940] <210> 239

[2941] <211> 3

[2942] <212> PRT

[2943] <213> 人工序列

[2944] <220>

[2945] <223> 纳米抗体序列

[2946] <400> 239

[2947] Ala Met Gly

[2948] 1

[2949] <210> 240

[2950] <211> 3

[2951] <212> PRT

[2952] <213> 人工序列

[2953] <220>

[2954] <223> 纳米抗体序列

[2955] <400> 240

[2956] Ala Met Gly

[2957] 1

[2958] <210> 241

[2959] <211> 3

[2960] <212> PRT

[2961] <213> 人工序列

[2962] <220>

[2963] <223> 纳米抗体序列

[2964] <400> 241
[2965] Ala Met Gly
[2966] 1
[2967] <210> 242
[2968] <211> 3
[2969] <212> PRT
[2970] <213> 人工序列
[2971] <220>
[2972] <223> 纳米抗体序列
[2973] <400> 242
[2974] Ala Met Gly
[2975] 1
[2976] <210> 243
[2977] <211> 4
[2978] <212> PRT
[2979] <213> 人工序列
[2980] <220>
[2981] <223> 纳米抗体序列
[2982] <400> 243
[2983] Asn Tyr Ala Ala
[2984] 1
[2985] <210> 244
[2986] <211> 4
[2987] <212> PRT
[2988] <213> 人工序列
[2989] <220>
[2990] <223> 纳米抗体序列
[2991] <400> 244
[2992] Asn Tyr Ala Ala
[2993] 1
[2994] <210> 245
[2995] <211> 4
[2996] <212> PRT
[2997] <213> 人工序列
[2998] <220>
[2999] <223> 纳米抗体序列
[3000] <400> 245
[3001] Asn Tyr Ala Ala
[3002] 1

[3003] <210> 246

[3004] <211> 4

[3005] <212> PRT

[3006] <213> 人工序列

[3007] <220>

[3008] <223> 纳米抗体序列

[3009] <400> 246

[3010] Asn Tyr Ala Ala

[3011] 1

[3012] <210> 247

[3013] <211> 4

[3014] <212> PRT

[3015] <213> 人工序列

[3016] <220>

[3017] <223> 纳米抗体序列

[3018] <400> 247

[3019] Asn Tyr Ala Ala

[3020] 1

[3021] <210> 248

[3022] <211> 4

[3023] <212> PRT

[3024] <213> 人工序列

[3025] <220>

[3026] <223> 纳米抗体序列

[3027] <400> 248

[3028] Asn Tyr Ala Ala

[3029] 1

[3030] <210> 249

[3031] <211> 4

[3032] <212> PRT

[3033] <213> 人工序列

[3034] <220>

[3035] <223> 纳米抗体序列

[3036] <400> 249

[3037] Asn Tyr Ala Ala

[3038] 1

[3039] <210> 250

[3040] <211> 5

[3041] <212> PRT

[3042] <213> 人工序列

[3043] <220>

[3044] <223> 纳米抗体序列

[3045] <400> 250

[3046] Thr Tyr Pro Met Gly

[3047] 1 5

[3048] <210> 251

[3049] <211> 5

[3050] <212> PRT

[3051] <213> 人工序列

[3052] <220>

[3053] <223> 纳米抗体序列

[3054] <400> 251

[3055] Thr Tyr Pro Met Gly

[3056] 1 5

[3057] <210> 252

[3058] <211> 5

[3059] <212> PRT

[3060] <213> 人工序列

[3061] <220>

[3062] <223> 纳米抗体序列

[3063] <400> 252

[3064] Thr Tyr Pro Met Gly

[3065] 1 5

[3066] <210> 253

[3067] <211> 5

[3068] <212> PRT

[3069] <213> 人工序列

[3070] <220>

[3071] <223> 纳米抗体序列

[3072] <400> 253

[3073] Ser Tyr Pro Met Gly

[3074] 1 5

[3075] <210> 254

[3076] <211> 5

[3077] <212> PRT

[3078] <213> 人工序列

[3079] <220>

[3080] <223> 纳米抗体序列

[3081] <400> 254
[3082] Ser Tyr Pro Met Gly
[3083] 1 5
[3084] <210> 255
[3085] <211> 5
[3086] <212> PRT
[3087] <213> 人工序列
[3088] <220>
[3089] <223> 纳米抗体序列
[3090] <400> 255
[3091] Ser Tyr Pro Met Gly
[3092] 1 5
[3093] <210> 256
[3094] <211> 5
[3095] <212> PRT
[3096] <213> 人工序列
[3097] <220>
[3098] <223> 纳米抗体序列
[3099] <400> 256
[3100] Ser Tyr Pro Met Gly
[3101] 1 5
[3102] <210> 257
[3103] <211> 5
[3104] <212> PRT
[3105] <213> 人工序列
[3106] <220>
[3107] <223> 纳米抗体序列
[3108] <400> 257
[3109] Thr Tyr Pro Met Gly
[3110] 1 5
[3111] <210> 258
[3112] <211> 5
[3113] <212> PRT
[3114] <213> 人工序列
[3115] <220>
[3116] <223> 纳米抗体序列
[3117] <400> 258
[3118] Ser Tyr Pro Met Gly
[3119] 1 5

[3120] <210> 259
[3121] <211> 5
[3122] <212> PRT
[3123] <213> 人工序列
[3124] <220>
[3125] <223> 纳米抗体序列
[3126] <400> 259
[3127] Ser Tyr Pro Met Gly
[3128] 1 5
[3129] <210> 260
[3130] <211> 5
[3131] <212> PRT
[3132] <213> 人工序列
[3133] <220>
[3134] <223> 纳米抗体序列
[3135] <400> 260
[3136] Thr Tyr Pro Met Gly
[3137] 1 5
[3138] <210> 261
[3139] <211> 5
[3140] <212> PRT
[3141] <213> 人工序列
[3142] <220>
[3143] <223> 纳米抗体序列
[3144] <400> 261
[3145] Ser Tyr Pro Met Gly
[3146] 1 5
[3147] <210> 262
[3148] <211> 5
[3149] <212> PRT
[3150] <213> 人工序列
[3151] <220>
[3152] <223> 纳米抗体序列
[3153] <400> 262
[3154] Thr Tyr Pro Met Gly
[3155] 1 5
[3156] <210> 263
[3157] <211> 5
[3158] <212> PRT

[3159] <213> 人工序列

[3160] <220>

[3161] <223> 纳米抗体序列

[3162] <400> 263

[3163] Ser Tyr Pro Met Gly

[3164] 1 5

[3165] <210> 264

[3166] <211> 5

[3167] <212> PRT

[3168] <213> 人工序列

[3169] <220>

[3170] <223> 纳米抗体序列

[3171] <400> 264

[3172] Tyr Tyr Ala Ile Gly

[3173] 1 5

[3174] <210> 265

[3175] <211> 5

[3176] <212> PRT

[3177] <213> 人工序列

[3178] <220>

[3179] <223> 纳米抗体序列

[3180] <400> 265

[3181] Val Phe Ala Met Arg

[3182] 1 5

[3183] <210> 266

[3184] <211> 5

[3185] <212> PRT

[3186] <213> 人工序列

[3187] <220>

[3188] <223> 纳米抗体序列

[3189] <400> 266

[3190] Val Phe Ala Met Arg

[3191] 1 5

[3192] <210> 267

[3193] <211> 5

[3194] <212> PRT

[3195] <213> 人工序列

[3196] <220>

[3197] <223> 纳米抗体序列

[3198] <400> 267
[3199] Leu Phe Ala Met Gly
[3200] 1 5
[3201] <210> 268
[3202] <211> 14
[3203] <212> PRT
[3204] <213> 人工序列
[3205] <220>
[3206] <223> 纳米抗体序列
[3207] <400> 268
[3208] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val Ala
[3209] 1 5 10
[3210] <210> 269
[3211] <211> 14
[3212] <212> PRT
[3213] <213> 人工序列
[3214] <220>
[3215] <223> 纳米抗体序列
[3216] <400> 269
[3217] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ile Ala
[3218] 1 5 10
[3219] <210> 270
[3220] <211> 14
[3221] <212> PRT
[3222] <213> 人工序列
[3223] <220>
[3224] <223> 纳米抗体序列
[3225] <400> 270
[3226] Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val Ser
[3227] 1 5 10
[3228] <210> 271
[3229] <211> 14
[3230] <212> PRT
[3231] <213> 人工序列
[3232] <220>
[3233] <223> 纳米抗体序列
[3234] <400> 271
[3235] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser
[3236] 1 5 10

[3237] <210> 272
[3238] <211> 14
[3239] <212> PRT
[3240] <213> 人工序列
[3241] <220>
[3242] <223> 纳米抗体序列
[3243] <400> 272
[3244] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser
[3245] 1 5 10
[3246] <210> 273
[3247] <211> 14
[3248] <212> PRT
[3249] <213> 人工序列
[3250] <220>
[3251] <223> 纳米抗体序列
[3252] <400> 273
[3253] Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3254] 1 5 10
[3255] <210> 274
[3256] <211> 14
[3257] <212> PRT
[3258] <213> 人工序列
[3259] <220>
[3260] <223> 纳米抗体序列
[3261] <400> 274
[3262] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3263] 1 5 10
[3264] <210> 275
[3265] <211> 14
[3266] <212> PRT
[3267] <213> 人工序列
[3268] <220>
[3269] <223> 纳米抗体序列
[3270] <400> 275
[3271] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser
[3272] 1 5 10
[3273] <210> 276
[3274] <211> 14
[3275] <212> PRT

[3276] <213> 人工序列

[3277] <220>

[3278] <223> 纳米抗体序列

[3279] <400> 276

[3280] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

[3281] 1 5 10

[3282] <210> 277

[3283] <211> 14

[3284] <212> PRT

[3285] <213> 人工序列

[3286] <220>

[3287] <223> 纳米抗体序列

[3288] <400> 277

[3289] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val Ser

[3290] 1 5 10

[3291] <210> 278

[3292] <211> 14

[3293] <212> PRT

[3294] <213> 人工序列

[3295] <220>

[3296] <223> 纳米抗体序列

[3297] <400> 278

[3298] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val Ala

[3299] 1 5 10

[3300] <210> 279

[3301] <211> 14

[3302] <212> PRT

[3303] <213> 人工序列

[3304] <220>

[3305] <223> 纳米抗体序列

[3306] <400> 279

[3307] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

[3308] 1 5 10

[3309] <210> 280

[3310] <211> 14

[3311] <212> PRT

[3312] <213> 人工序列

[3313] <220>

[3314] <223> 纳米抗体序列

[3315] <400> 280

[3316] Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

[3317] 1 5 10

[3318] <210> 281

[3319] <211> 14

[3320] <212> PRT

[3321] <213> 人工序列

[3322] <220>

[3323] <223> 纳米抗体序列

[3324] <400> 281

[3325] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val Ala

[3326] 1 5 10

[3327] <210> 282

[3328] <211> 14

[3329] <212> PRT

[3330] <213> 人工序列

[3331] <220>

[3332] <223> 纳米抗体序列

[3333] <400> 282

[3334] Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Leu Ala

[3335] 1 5 10

[3336] <210> 283

[3337] <211> 14

[3338] <212> PRT

[3339] <213> 人工序列

[3340] <220>

[3341] <223> 纳米抗体序列

[3342] <400> 283

[3343] Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Leu Gln Arg Glu Trp Val Ala

[3344] 1 5 10

[3345] <210> 284

[3346] <211> 14

[3347] <212> PRT

[3348] <213> 人工序列

[3349] <220>

[3350] <223> 纳米抗体序列

[3351] <400> 284

[3352] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Ser

[3353] 1 5 10

[3354] <210> 285
[3355] <211> 14
[3356] <212> PRT
[3357] <213> 人工序列
[3358] <220>
[3359] <223> 纳米抗体序列
[3360] <400> 285
[3361] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3362] 1 5 10
[3363] <210> 286
[3364] <211> 14
[3365] <212> PRT
[3366] <213> 人工序列
[3367] <220>
[3368] <223> 纳米抗体序列
[3369] <400> 286
[3370] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3371] 1 5 10
[3372] <210> 287
[3373] <211> 14
[3374] <212> PRT
[3375] <213> 人工序列
[3376] <220>
[3377] <223> 纳米抗体序列
[3378] <400> 287
[3379] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3380] 1 5 10
[3381] <210> 288
[3382] <211> 14
[3383] <212> PRT
[3384] <213> 人工序列
[3385] <220>
[3386] <223> 纳米抗体序列
[3387] <400> 288
[3388] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3389] 1 5 10
[3390] <210> 289
[3391] <211> 14
[3392] <212> PRT

[3393] <213> 人工序列
[3394] <220>
[3395] <223> 纳米抗体序列
[3396] <400> 289
[3397] Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Phe Val Thr
[3398] 1 5 10
[3399] <210> 290
[3400] <211> 14
[3401] <212> PRT
[3402] <213> 人工序列
[3403] <220>
[3404] <223> 纳米抗体序列
[3405] <400> 290
[3406] Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[3407] 1 5 10
[3408] <210> 291
[3409] <211> 14
[3410] <212> PRT
[3411] <213> 人工序列
[3412] <220>
[3413] <223> 纳米抗体序列
[3414] <400> 291
[3415] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3416] 1 5 10
[3417] <210> 292
[3418] <211> 14
[3419] <212> PRT
[3420] <213> 人工序列
[3421] <220>
[3422] <223> 纳米抗体序列
[3423] <400> 292
[3424] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[3425] 1 5 10
[3426] <210> 293
[3427] <211> 14
[3428] <212> PRT
[3429] <213> 人工序列
[3430] <220>
[3431] <223> 纳米抗体序列

[3432] <400> 293

[3433] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly

[3434] 1 5 10

[3435] <210> 294

[3436] <211> 14

[3437] <212> PRT

[3438] <213> 人工序列

[3439] <220>

[3440] <223> 纳米抗体序列

[3441] <400> 294

[3442] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ile Val Ala

[3443] 1 5 10

[3444] <210> 295

[3445] <211> 14

[3446] <212> PRT

[3447] <213> 人工序列

[3448] <220>

[3449] <223> 纳米抗体序列

[3450] <400> 295

[3451] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

[3452] 1 5 10

[3453] <210> 296

[3454] <211> 14

[3455] <212> PRT

[3456] <213> 人工序列

[3457] <220>

[3458] <223> 纳米抗体序列

[3459] <400> 296

[3460] Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser

[3461] 1 5 10

[3462] <210> 297

[3463] <211> 14

[3464] <212> PRT

[3465] <213> 人工序列

[3466] <220>

[3467] <223> 纳米抗体序列

[3468] <400> 297

[3469] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser

[3470] 1 5 10

[3471] <210> 298
[3472] <211> 14
[3473] <212> PRT
[3474] <213> 人工序列
[3475] <220>
[3476] <223> 纳米抗体序列
[3477] <400> 298
[3478] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
[3479] 1 5 10
[3480] <210> 299
[3481] <211> 14
[3482] <212> PRT
[3483] <213> 人工序列
[3484] <220>
[3485] <223> 纳米抗体序列
[3486] <400> 299
[3487] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
[3488] 1 5 10
[3489] <210> 300
[3490] <211> 14
[3491] <212> PRT
[3492] <213> 人工序列
[3493] <220>
[3494] <223> 纳米抗体序列
[3495] <400> 300
[3496] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
[3497] 1 5 10
[3498] <210> 301
[3499] <211> 14
[3500] <212> PRT
[3501] <213> 人工序列
[3502] <220>
[3503] <223> 纳米抗体序列
[3504] <400> 301
[3505] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
[3506] 1 5 10
[3507] <210> 302
[3508] <211> 14
[3509] <212> PRT

[3510] <213> 人工序列
[3511] <220>
[3512] <223> 纳米抗体序列
[3513] <400> 302
[3514] Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[3515] 1 5 10
[3516] <210> 303
[3517] <211> 14
[3518] <212> PRT
[3519] <213> 人工序列
[3520] <220>
[3521] <223> 纳米抗体序列
[3522] <400> 303
[3523] Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[3524] 1 5 10
[3525] <210> 304
[3526] <211> 14
[3527] <212> PRT
[3528] <213> 人工序列
[3529] <220>
[3530] <223> 纳米抗体序列
[3531] <400> 304
[3532] Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[3533] 1 5 10
[3534] <210> 305
[3535] <211> 14
[3536] <212> PRT
[3537] <213> 人工序列
[3538] <220>
[3539] <223> 纳米抗体序列
[3540] <400> 305
[3541] Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala
[3542] 1 5 10
[3543] <210> 306
[3544] <211> 14
[3545] <212> PRT
[3546] <213> 人工序列
[3547] <220>
[3548] <223> 纳米抗体序列

[3549] <400> 306

[3550] Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala

[3551] 1 5 10

[3552] <210> 307

[3553] <211> 14

[3554] <212> PRT

[3555] <213> 人工序列

[3556] <220>

[3557] <223> 纳米抗体序列

[3558] <400> 307

[3559] Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3560] 1 5 10

[3561] <210> 308

[3562] <211> 14

[3563] <212> PRT

[3564] <213> 人工序列

[3565] <220>

[3566] <223> 纳米抗体序列

[3567] <400> 308

[3568] Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3569] 1 5 10

[3570] <210> 309

[3571] <211> 14

[3572] <212> PRT

[3573] <213> 人工序列

[3574] <220>

[3575] <223> 纳米抗体序列

[3576] <400> 309

[3577] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3578] 1 5 10

[3579] <210> 310

[3580] <211> 14

[3581] <212> PRT

[3582] <213> 人工序列

[3583] <220>

[3584] <223> 纳米抗体序列

[3585] <400> 310

[3586] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3587] 1 5 10

[3588] <210> 311
[3589] <211> 14
[3590] <212> PRT
[3591] <213> 人工序列
[3592] <220>
[3593] <223> 纳米抗体序列
[3594] <400> 311
[3595] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3596] 1 5 10
[3597] <210> 312
[3598] <211> 14
[3599] <212> PRT
[3600] <213> 人工序列
[3601] <220>
[3602] <223> 纳米抗体序列
[3603] <400> 312
[3604] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3605] 1 5 10
[3606] <210> 313
[3607] <211> 14
[3608] <212> PRT
[3609] <213> 人工序列
[3610] <220>
[3611] <223> 纳米抗体序列
[3612] <400> 313
[3613] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3614] 1 5 10
[3615] <210> 314
[3616] <211> 14
[3617] <212> PRT
[3618] <213> 人工序列
[3619] <220>
[3620] <223> 纳米抗体序列
[3621] <400> 314
[3622] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[3623] 1 5 10
[3624] <210> 315
[3625] <211> 14
[3626] <212> PRT

[3627] <213> 人工序列
[3628] <220>
[3629] <223> 纳米抗体序列
[3630] <400> 315
[3631] Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[3632] 1 5 10
[3633] <210> 316
[3634] <211> 14
[3635] <212> PRT
[3636] <213> 人工序列
[3637] <220>
[3638] <223> 纳米抗体序列
[3639] <400> 316
[3640] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[3641] 1 5 10
[3642] <210> 317
[3643] <211> 14
[3644] <212> PRT
[3645] <213> 人工序列
[3646] <220>
[3647] <223> 纳米抗体序列
[3648] <400> 317
[3649] Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[3650] 1 5 10
[3651] <210> 318
[3652] <211> 14
[3653] <212> PRT
[3654] <213> 人工序列
[3655] <220>
[3656] <223> 纳米抗体序列
[3657] <400> 318
[3658] Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[3659] 1 5 10
[3660] <210> 319
[3661] <211> 14
[3662] <212> PRT
[3663] <213> 人工序列
[3664] <220>
[3665] <223> 纳米抗体序列

[3666] <400> 319

[3667] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Ile Leu

[3668] 1 5 10

[3669] <210> 320

[3670] <211> 14

[3671] <212> PRT

[3672] <213> 人工序列

[3673] <220>

[3674] <223> 纳米抗体序列

[3675] <400> 320

[3676] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val

[3677] 1 5 10

[3678] <210> 321

[3679] <211> 14

[3680] <212> PRT

[3681] <213> 人工序列

[3682] <220>

[3683] <223> 纳米抗体序列

[3684] <400> 321

[3685] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Gly

[3686] 1 5 10

[3687] <210> 322

[3688] <211> 14

[3689] <212> PRT

[3690] <213> 人工序列

[3691] <220>

[3692] <223> 纳米抗体序列

[3693] <400> 322

[3694] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3695] 1 5 10

[3696] <210> 323

[3697] <211> 14

[3698] <212> PRT

[3699] <213> 人工序列

[3700] <220>

[3701] <223> 纳米抗体序列

[3702] <400> 323

[3703] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3704] 1 5 10

[3705] <210> 324
[3706] <211> 14
[3707] <212> PRT
[3708] <213> 人工序列
[3709] <220>
[3710] <223> 纳米抗体序列
[3711] <400> 324
[3712] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3713] 1 5 10
[3714] <210> 325
[3715] <211> 14
[3716] <212> PRT
[3717] <213> 人工序列
[3718] <220>
[3719] <223> 纳米抗体序列
[3720] <400> 325
[3721] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3722] 1 5 10
[3723] <210> 326
[3724] <211> 14
[3725] <212> PRT
[3726] <213> 人工序列
[3727] <220>
[3728] <223> 纳米抗体序列
[3729] <400> 326
[3730] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3731] 1 5 10
[3732] <210> 327
[3733] <211> 14
[3734] <212> PRT
[3735] <213> 人工序列
[3736] <220>
[3737] <223> 纳米抗体序列
[3738] <400> 327
[3739] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3740] 1 5 10
[3741] <210> 328
[3742] <211> 14
[3743] <212> PRT

[3744] <213> 人工序列
[3745] <220>
[3746] <223> 纳米抗体序列
[3747] <400> 328
[3748] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3749] 1 5 10
[3750] <210> 329
[3751] <211> 14
[3752] <212> PRT
[3753] <213> 人工序列
[3754] <220>
[3755] <223> 纳米抗体序列
[3756] <400> 329
[3757] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3758] 1 5 10
[3759] <210> 330
[3760] <211> 14
[3761] <212> PRT
[3762] <213> 人工序列
[3763] <220>
[3764] <223> 纳米抗体序列
[3765] <400> 330
[3766] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3767] 1 5 10
[3768] <210> 331
[3769] <211> 14
[3770] <212> PRT
[3771] <213> 人工序列
[3772] <220>
[3773] <223> 纳米抗体序列
[3774] <400> 331
[3775] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3776] 1 5 10
[3777] <210> 332
[3778] <211> 14
[3779] <212> PRT
[3780] <213> 人工序列
[3781] <220>
[3782] <223> 纳米抗体序列

[3783] <400> 332

[3784] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3785] 1 5 10

[3786] <210> 333

[3787] <211> 14

[3788] <212> PRT

[3789] <213> 人工序列

[3790] <220>

[3791] <223> 纳米抗体序列

[3792] <400> 333

[3793] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3794] 1 5 10

[3795] <210> 334

[3796] <211> 14

[3797] <212> PRT

[3798] <213> 人工序列

[3799] <220>

[3800] <223> 纳米抗体序列

[3801] <400> 334

[3802] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3803] 1 5 10

[3804] <210> 335

[3805] <211> 14

[3806] <212> PRT

[3807] <213> 人工序列

[3808] <220>

[3809] <223> 纳米抗体序列

[3810] <400> 335

[3811] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

[3812] 1 5 10

[3813] <210> 336

[3814] <211> 14

[3815] <212> PRT

[3816] <213> 人工序列

[3817] <220>

[3818] <223> 纳米抗体序列

[3819] <400> 336

[3820] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

[3821] 1 5 10

[3822] <210> 337
[3823] <211> 14
[3824] <212> PRT
[3825] <213> 人工序列
[3826] <220>
[3827] <223> 纳米抗体序列
[3828] <400> 337
[3829] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3830] 1 5 10
[3831] <210> 338
[3832] <211> 14
[3833] <212> PRT
[3834] <213> 人工序列
[3835] <220>
[3836] <223> 纳米抗体序列
[3837] <400> 338
[3838] Trp Phe Arg Glu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[3839] 1 5 10
[3840] <210> 339
[3841] <211> 17
[3842] <212> PRT
[3843] <213> 人工序列
[3844] <220>
[3845] <223> 纳米抗体序列
[3846] <400> 339
[3847] Ala Ile Asn Trp Ser Gly Asp Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3848] 1 5 10 15
[3849] Gly
[3850] <210> 340
[3851] <211> 18
[3852] <212> PRT
[3853] <213> 人工序列
[3854] <220>
[3855] <223> 纳米抗体序列
[3856] <400> 340
[3857] Ala Asp Ile Ser Trp Ser Ala Leu Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
[3858] 1 5 10 15
[3859] Lys Gly
[3860] <210> 341

[3861] <211> 17
[3862] <212> PRT
[3863] <213> 人工序列
[3864] <220>
[3865] <223> 纳米抗体序列
[3866] <400> 341
[3867] Asp Ile Asn Ser Gly Gly Thr Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3868] 1 5 10 15
[3869] Gly
[3870] <210> 342
[3871] <211> 17
[3872] <212> PRT
[3873] <213> 人工序列
[3874] <220>
[3875] <223> 纳米抗体序列
[3876] <400> 342
[3877] Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3878] 1 5 10 15
[3879] Gly
[3880] <210> 343
[3881] <211> 17
[3882] <212> PRT
[3883] <213> 人工序列
[3884] <220>
[3885] <223> 纳米抗体序列
[3886] <400> 343
[3887] Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ile Pro Tyr Tyr Ser Asp Phe Val Lys
[3888] 1 5 10 15
[3889] Gly
[3890] <210> 344
[3891] <211> 17
[3892] <212> PRT
[3893] <213> 人工序列
[3894] <220>
[3895] <223> 纳米抗体序列
[3896] <400> 344
[3897] His Ile Pro Arg Ser Thr Tyr Ser Pro Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
[3898] 1 5 10 15
[3899] Gly

[3900] <210> 345
[3901] <211> 17
[3902] <212> PRT
[3903] <213> 人工序列
[3904] <220>
[3905] <223> 纳米抗体序列
[3906] <400> 345
[3907] Ala Ile Ser Ala Thr Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3908] 1 5 10 15
[3909] Gly
[3910] <210> 346
[3911] <211> 17
[3912] <212> PRT
[3913] <213> 人工序列
[3914] <220>
[3915] <223> 纳米抗体序列
[3916] <400> 346
[3917] Cys Asp Ser Ser Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[3918] 1 5 10 15
[3919] Gly
[3920] <210> 347
[3921] <211> 17
[3922] <212> PRT
[3923] <213> 人工序列
[3924] <220>
[3925] <223> 纳米抗体序列
[3926] <400> 347
[3927] Cys Asp Ser Ser Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
[3928] 1 5 10 15
[3929] Gly
[3930] <210> 348
[3931] <211> 17
[3932] <212> PRT
[3933] <213> 人工序列
[3934] <220>
[3935] <223> 纳米抗体序列
[3936] <400> 348
[3937] Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3938] 1 5 10 15

[3939] Gly

[3940] <210> 349

[3941] <211> 16

[3942] <212> PRT

[3943] <213> 人工序列

[3944] <220>

[3945] <223> 纳米抗体序列

[3946] <400> 349

[3947] Ala Met Thr Ser Asp Ala Thr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[3948] 1 5 10 15

[3949] <210> 350

[3950] <211> 16

[3951] <212> PRT

[3952] <213> 人工序列

[3953] <220>

[3954] <223> 纳米抗体序列

[3955] <400> 350

[3956] Leu Ile Thr Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Gly Asp Ser Val Lys Gly

[3957] 1 5 10 15

[3958] <210> 351

[3959] <211> 16

[3960] <212> PRT

[3961] <213> 人工序列

[3962] <220>

[3963] <223> 纳米抗体序列

[3964] <400> 351

[3965] Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[3966] 1 5 10 15

[3967] <210> 352

[3968] <211> 17

[3969] <212> PRT

[3970] <213> 人工序列

[3971] <220>

[3972] <223> 纳米抗体序列

[3973] <400> 352

[3974] Ala Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ser Ser Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[3975] 1 5 10 15

[3976] Gly

[3977] <210> 353

[3978] <211> 16
[3979] <212> PRT
[3980] <213> 人工序列
[3981] <220>
[3982] <223> 纳米抗体序列
[3983] <400> 353
[3984] Ser Ile Ala Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3985] 1 5 10 15
[3986] <210> 354
[3987] <211> 17
[3988] <212> PRT
[3989] <213> 人工序列
[3990] <220>
[3991] <223> 纳米抗体序列
[3992] <400> 354
[3993] Ile Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ser Val Lys
[3994] 1 5 10 15
[3995] Gly
[3996] <210> 355
[3997] <211> 17
[3998] <212> PRT
[3999] <213> 人工序列
[4000] <220>
[4001] <223> 纳米抗体序列
[4002] <400> 355
[4003] Cys Ile Thr Ser Ser Asp Ala Ser Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
[4004] 1 5 10 15
[4005] Gly
[4006] <210> 356
[4007] <211> 17
[4008] <212> PRT
[4009] <213> 人工序列
[4010] <220>
[4011] <223> 纳米抗体序列
[4012] <400> 356
[4013] Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4014] 1 5 10 15
[4015] Gly
[4016] <210> 357

[4017] <211> 17
[4018] <212> PRT
[4019] <213> 人工序列
[4020] <220>
[4021] <223> 纳米抗体序列
[4022] <400> 357
[4023] Val Leu Arg Trp Ser Asp Gly His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4024] 1 5 10 15
[4025] Gly
[4026] <210> 358
[4027] <211> 17
[4028] <212> PRT
[4029] <213> 人工序列
[4030] <220>
[4031] <223> 纳米抗体序列
[4032] <400> 358
[4033] Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4034] 1 5 10 15
[4035] Gly
[4036] <210> 359
[4037] <211> 17
[4038] <212> PRT
[4039] <213> 人工序列
[4040] <220>
[4041] <223> 纳米抗体序列
[4042] <400> 359
[4043] Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ile Thr Gly Tyr Val Asp Ser Val Lys
[4044] 1 5 10 15
[4045] Gly
[4046] <210> 360
[4047] <211> 17
[4048] <212> PRT
[4049] <213> 人工序列
[4050] <220>
[4051] <223> 纳米抗体序列
[4052] <400> 360
[4053] Leu Ile Ser Trp Ser Ser Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4054] 1 5 10 15
[4055] Gly

[4056] <210> 361
[4057] <211> 16
[4058] <212> PRT
[4059] <213> 人工序列
[4060] <220>
[4061] <223> 纳米抗体序列
[4062] <400> 361
[4063] Thr Ile Thr Val Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly
[4064] 1 5 10 15
[4065] <210> 362
[4066] <211> 17
[4067] <212> PRT
[4068] <213> 人工序列
[4069] <220>
[4070] <223> 纳米抗体序列
[4071] <400> 362
[4072] Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Glu
[4073] 1 5 10 15
[4074] Gly
[4075] <210> 363
[4076] <211> 17
[4077] <212> PRT
[4078] <213> 人工序列
[4079] <220>
[4080] <223> 纳米抗体序列
[4081] <400> 363
[4082] Ser Thr Ser Thr Gly Gly Glu Met Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4083] 1 5 10 15
[4084] Gly
[4085] <210> 364
[4086] <211> 17
[4087] <212> PRT
[4088] <213> 人工序列
[4089] <220>
[4090] <223> 纳米抗体序列
[4091] <400> 364
[4092] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys
[4093] 1 5 10 15
[4094] Asp

[4095] <210> 365
[4096] <211> 16
[4097] <212> PRT
[4098] <213> 人工序列
[4099] <220>
[4100] <223> 纳米抗体序列
[4101] <400> 365
[4102] Arg Ile Ser Thr Asn Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Glu Phe Val Lys Gly
[4103] 1 5 10 15
[4104] <210> 366
[4105] <211> 17
[4106] <212> PRT
[4107] <213> 人工序列
[4108] <220>
[4109] <223> 纳米抗体序列
[4110] <400> 366
[4111] Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4112] 1 5 10 15
[4113] Gly
[4114] <210> 367
[4115] <211> 17
[4116] <212> PRT
[4117] <213> 人工序列
[4118] <220>
[4119] <223> 纳米抗体序列
[4120] <400> 367
[4121] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
[4122] 1 5 10 15
[4123] Gly
[4124] <210> 368
[4125] <211> 17
[4126] <212> PRT
[4127] <213> 人工序列
[4128] <220>
[4129] <223> 纳米抗体序列
[4130] <400> 368
[4131] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
[4132] 1 5 10 15
[4133] Gly

[4134] <210> 369
[4135] <211> 17
[4136] <212> PRT
[4137] <213> 人工序列
[4138] <220>
[4139] <223> 纳米抗体序列
[4140] <400> 369
[4141] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Arg Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Asn
[4142] 1 5 10 15
[4143] Gly
[4144] <210> 370
[4145] <211> 17
[4146] <212> PRT
[4147] <213> 人工序列
[4148] <220>
[4149] <223> 纳米抗体序列
[4150] <400> 370
[4151] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
[4152] 1 5 10 15
[4153] Gly
[4154] <210> 371
[4155] <211> 17
[4156] <212> PRT
[4157] <213> 人工序列
[4158] <220>
[4159] <223> 纳米抗体序列
[4160] <400> 371
[4161] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Glu His Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
[4162] 1 5 10 15
[4163] Gly
[4164] <210> 372
[4165] <211> 17
[4166] <212> PRT
[4167] <213> 人工序列
[4168] <220>
[4169] <223> 纳米抗体序列
[4170] <400> 372
[4171] Ala Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Asn
[4172] 1 5 10 15

[4173] Gly

[4174] <210> 373

[4175] <211> 16

[4176] <212> PRT

[4177] <213> 人工序列

[4178] <220>

[4179] <223> 纳米抗体序列

[4180] <400> 373

[4181] Ile Ile Ile Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[4182] 1 5 10 15

[4183] <210> 374

[4184] <211> 16

[4185] <212> PRT

[4186] <213> 人工序列

[4187] <220>

[4188] <223> 纳米抗体序列

[4189] <400> 374

[4190] Ile Ile Ala Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[4191] 1 5 10 15

[4192] <210> 375

[4193] <211> 16

[4194] <212> PRT

[4195] <213> 人工序列

[4196] <220>

[4197] <223> 纳米抗体序列

[4198] <400> 375

[4199] Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[4200] 1 5 10 15

[4201] <210> 376

[4202] <211> 16

[4203] <212> PRT

[4204] <213> 人工序列

[4205] <220>

[4206] <223> 纳米抗体序列

[4207] <400> 376

[4208] Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[4209] 1 5 10 15

[4210] <210> 377

[4211] <211> 16

[4212] <212> PRT
[4213] <213> 人工序列
[4214] <220>
[4215] <223> 纳米抗体序列
[4216] <400> 377
[4217] Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[4218] 1 5 10 15
[4219] <210> 378
[4220] <211> 17
[4221] <212> PRT
[4222] <213> 人工序列
[4223] <220>
[4224] <223> 纳米抗体序列
[4225] <400> 378
[4226] Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys
[4227] 1 5 10 15
[4228] Gly
[4229] <210> 379
[4230] <211> 17
[4231] <212> PRT
[4232] <213> 人工序列
[4233] <220>
[4234] <223> 纳米抗体序列
[4235] <400> 379
[4236] Gly Ile Arg Trp Thr Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys
[4237] 1 5 10 15
[4238] Gly
[4239] <210> 380
[4240] <211> 17
[4241] <212> PRT
[4242] <213> 人工序列
[4243] <220>
[4244] <223> 纳米抗体序列
[4245] <400> 380
[4246] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4247] 1 5 10 15
[4248] Gly
[4249] <210> 381
[4250] <211> 17

[4251] <212> PRT
[4252] <213> 人工序列
[4253] <220>
[4254] <223> 纳米抗体序列
[4255] <400> 381
[4256] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4257] 1 5 10 15
[4258] Gly
[4259] <210> 382
[4260] <211> 17
[4261] <212> PRT
[4262] <213> 人工序列
[4263] <220>
[4264] <223> 纳米抗体序列
[4265] <400> 382
[4266] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4267] 1 5 10 15
[4268] Gly
[4269] <210> 383
[4270] <211> 17
[4271] <212> PRT
[4272] <213> 人工序列
[4273] <220>
[4274] <223> 纳米抗体序列
[4275] <400> 383
[4276] Ala Val Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4277] 1 5 10 15
[4278] Gly
[4279] <210> 384
[4280] <211> 17
[4281] <212> PRT
[4282] <213> 人工序列
[4283] <220>
[4284] <223> 纳米抗体序列
[4285] <400> 384
[4286] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[4287] 1 5 10 15
[4288] Gly
[4289] <210> 385

[4290] <211> 18
[4291] <212> PRT
[4292] <213> 人工序列
[4293] <220>
[4294] <223> 纳米抗体序列
[4295] <400> 385
[4296] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[4297] 1 5 10 15
[4298] Lys Gly
[4299] <210> 386
[4300] <211> 17
[4301] <212> PRT
[4302] <213> 人工序列
[4303] <220>
[4304] <223> 纳米抗体序列
[4305] <400> 386
[4306] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[4307] 1 5 10 15
[4308] Gly
[4309] <210> 387
[4310] <211> 18
[4311] <212> PRT
[4312] <213> 人工序列
[4313] <220>
[4314] <223> 纳米抗体序列
[4315] <400> 387
[4316] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[4317] 1 5 10 15
[4318] Lys Gly
[4319] <210> 388
[4320] <211> 17
[4321] <212> PRT
[4322] <213> 人工序列
[4323] <220>
[4324] <223> 纳米抗体序列
[4325] <400> 388
[4326] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[4327] 1 5 10 15
[4328] Gly

[4329] <210> 389
[4330] <211> 17
[4331] <212> PRT
[4332] <213> 人工序列
[4333] <220>
[4334] <223> 纳米抗体序列
[4335] <400> 389
[4336] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[4337] 1 5 10 15
[4338] Gly
[4339] <210> 390
[4340] <211> 17
[4341] <212> PRT
[4342] <213> 人工序列
[4343] <220>
[4344] <223> 纳米抗体序列
[4345] <400> 390
[4346] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[4347] 1 5 10 15
[4348] Gly
[4349] <210> 391
[4350] <211> 18
[4351] <212> PRT
[4352] <213> 人工序列
[4353] <220>
[4354] <223> 纳米抗体序列
[4355] <400> 391
[4356] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[4357] 1 5 10 15
[4358] Lys Gly
[4359] <210> 392
[4360] <211> 17
[4361] <212> PRT
[4362] <213> 人工序列
[4363] <220>
[4364] <223> 纳米抗体序列
[4365] <400> 392
[4366] Ala Ile Ser Met Ser Gly Glu Asp Thr Ile Tyr Ala Thr Ser Val Lys
[4367] 1 5 10 15

[4368] Gly
[4369] <210> 393
[4370] <211> 17
[4371] <212> PRT
[4372] <213> 人工序列
[4373] <220>
[4374] <223> 纳米抗体序列
[4375] <400> 393
[4376] Ala Ile Ser Met Ser Gly Glu Asp Ala Ala Tyr Ala Thr Ser Val Lys
[4377] 1 5 10 15
[4378] Gly
[4379] <210> 394
[4380] <211> 17
[4381] <212> PRT
[4382] <213> 人工序列
[4383] <220>
[4384] <223> 纳米抗体序列
[4385] <400> 394
[4386] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val Lys
[4387] 1 5 10 15
[4388] Gly
[4389] <210> 395
[4390] <211> 17
[4391] <212> PRT
[4392] <213> 人工序列
[4393] <220>
[4394] <223> 纳米抗体序列
[4395] <400> 395
[4396] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val Arg
[4397] 1 5 10 15
[4398] Gly
[4399] <210> 396
[4400] <211> 17
[4401] <212> PRT
[4402] <213> 人工序列
[4403] <220>
[4404] <223> 纳米抗体序列
[4405] <400> 396
[4406] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp Phe Val Arg

[4407] 1 5 10 15

[4408] Gly

[4409] <210> 397

[4410] <211> 17

[4411] <212> PRT

[4412] <213> 人工序列

[4413] <220>

[4414] <223> 纳米抗体序列

[4415] <400> 397

[4416] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val Arg

[4417] 1 5 10 15

[4418] Gly

[4419] <210> 398

[4420] <211> 17

[4421] <212> PRT

[4422] <213> 人工序列

[4423] <220>

[4424] <223> 纳米抗体序列

[4425] <400> 398

[4426] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ile Tyr Arg Asp Phe Val Lys

[4427] 1 5 10 15

[4428] Gly

[4429] <210> 399

[4430] <211> 17

[4431] <212> PRT

[4432] <213> 人工序列

[4433] <220>

[4434] <223> 纳米抗体序列

[4435] <400> 399

[4436] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val Lys

[4437] 1 5 10 15

[4438] Gly

[4439] <210> 400

[4440] <211> 17

[4441] <212> PRT

[4442] <213> 人工序列

[4443] <220>

[4444] <223> 纳米抗体序列

[4445] <400> 400

[4446] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Val Ala Thr Phe Val Lys
[4447] 1 5 10 15
[4448] Gly
[4449] <210> 401
[4450] <211> 17
[4451] <212> PRT
[4452] <213> 人工序列
[4453] <220>
[4454] <223> 纳米抗体序列
[4455] <400> 401
[4456] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Val Ala Thr Phe Val Lys
[4457] 1 5 10 15
[4458] Gly
[4459] <210> 402
[4460] <211> 17
[4461] <212> PRT
[4462] <213> 人工序列
[4463] <220>
[4464] <223> 纳米抗体序列
[4465] <400> 402
[4466] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val Lys
[4467] 1 5 10 15
[4468] Gly
[4469] <210> 403
[4470] <211> 17
[4471] <212> PRT
[4472] <213> 人工序列
[4473] <220>
[4474] <223> 纳米抗体序列
[4475] <400> 403
[4476] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ser Ala Tyr Arg Asp Phe Val Lys
[4477] 1 5 10 15
[4478] Gly
[4479] <210> 404
[4480] <211> 17
[4481] <212> PRT
[4482] <213> 人工序列
[4483] <220>
[4484] <223> 纳米抗体序列

[4485] <400> 404

[4486] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val Lys

[4487] 1 5 10 15

[4488] Gly

[4489] <210> 405

[4490] <211> 17

[4491] <212> PRT

[4492] <213> 人工序列

[4493] <220>

[4494] <223> 纳米抗体序列

[4495] <400> 405

[4496] Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val Arg

[4497] 1 5 10 15

[4498] Gly

[4499] <210> 406

[4500] <211> 17

[4501] <212> PRT

[4502] <213> 人工序列

[4503] <220>

[4504] <223> 纳米抗体序列

[4505] <400> 406

[4506] Cys Val Ser Ser Ser Asp Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[4507] 1 5 10 15

[4508] Gly

[4509] <210> 407

[4510] <211> 17

[4511] <212> PRT

[4512] <213> 人工序列

[4513] <220>

[4514] <223> 纳米抗体序列

[4515] <400> 407

[4516] Gly Ile Ser Trp Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[4517] 1 5 10 15

[4518] Gly

[4519] <210> 408

[4520] <211> 17

[4521] <212> PRT

[4522] <213> 人工序列

[4523] <220>

[4524] <223> 纳米抗体序列

[4525] <400> 408

[4526] Gly Ile Ser Trp Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[4527] 1 5 10 15

[4528] Gly

[4529] <210> 409

[4530] <211> 17

[4531] <212> PRT

[4532] <213> 人工序列

[4533] <220>

[4534] <223> 纳米抗体序列

[4535] <400> 409

[4536] Ala Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[4537] 1 5 10 15

[4538] Gly

[4539] <210> 410

[4540] <211> 32

[4541] <212> PRT

[4542] <213> 人工序列

[4543] <220>

[4544] <223> 纳米抗体序列

[4545] <400> 410

[4546] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu Gln

[4547] 1 5 10 15

[4548] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[4549] 20 25 30

[4550] <210> 411

[4551] <211> 32

[4552] <212> PRT

[4553] <213> 人工序列

[4554] <220>

[4555] <223> 纳米抗体序列

[4556] <400> 411

[4557] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val Tyr Leu Gln

[4558] 1 5 10 15

[4559] Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[4560] 20 25 30

[4561] <210> 412

[4562] <211> 32

[4563] <212> PRT
[4564] <213> 人工序列
[4565] <220>
[4566] <223> 纳米抗体序列
[4567] <400> 412
[4568] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[4569] 1 5 10 15
[4570] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Ala Lys
[4571] 20 25 30
[4572] <210> 413
[4573] <211> 32
[4574] <212> PRT
[4575] <213> 人工序列
[4576] <220>
[4577] <223> 纳米抗体序列
[4578] <400> 413
[4579] Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4580] 1 5 10 15
[4581] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ala Arg
[4582] 20 25 30
[4583] <210> 414
[4584] <211> 32
[4585] <212> PRT
[4586] <213> 人工序列
[4587] <220>
[4588] <223> 纳米抗体序列
[4589] <400> 414
[4590] Arg Phe Thr Thr Ser Ile Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4591] 1 5 10 15
[4592] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[4593] 20 25 30
[4594] <210> 415
[4595] <211> 32
[4596] <212> PRT
[4597] <213> 人工序列
[4598] <220>
[4599] <223> 纳米抗体序列
[4600] <400> 415
[4601] Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asp Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln

[4602] 1 5 10 15
[4603] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val
[4604] 20 25 30
[4605] <210> 416
[4606] <211> 32
[4607] <212> PRT
[4608] <213> 人工序列
[4609] <220>
[4610] <223> 纳米抗体序列
[4611] <400> 416
[4612] Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4613] 1 5 10 15
[4614] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
[4615] 20 25 30
[4616] <210> 417
[4617] <211> 32
[4618] <212> PRT
[4619] <213> 人工序列
[4620] <220>
[4621] <223> 纳米抗体序列
[4622] <400> 417
[4623] Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4624] 1 5 10 15
[4625] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[4626] 20 25 30
[4627] <210> 418
[4628] <211> 32
[4629] <212> PRT
[4630] <213> 人工序列
[4631] <220>
[4632] <223> 纳米抗体序列
[4633] <400> 418
[4634] Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4635] 1 5 10 15
[4636] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[4637] 20 25 30
[4638] <210> 419
[4639] <211> 32
[4640] <212> PRT

[4641] <213> 人工序列
[4642] <220>
[4643] <223> 纳米抗体序列
[4644] <400> 419
[4645] Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4646] 1 5 10 15
[4647] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
[4648] 20 25 30
[4649] <210> 420
[4650] <211> 32
[4651] <212> PRT
[4652] <213> 人工序列
[4653] <220>
[4654] <223> 纳米抗体序列
[4655] <400> 420
[4656] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Pro Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4657] 1 5 10 15
[4658] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala
[4659] 20 25 30
[4660] <210> 421
[4661] <211> 32
[4662] <212> PRT
[4663] <213> 人工序列
[4664] <220>
[4665] <223> 纳米抗体序列
[4666] <400> 421
[4667] Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ile Leu Gln
[4668] 1 5 10 15
[4669] Met Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[4670] 20 25 30
[4671] <210> 422
[4672] <211> 32
[4673] <212> PRT
[4674] <213> 人工序列
[4675] <220>
[4676] <223> 纳米抗体序列
[4677] <400> 422
[4678] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Glu
[4679] 1 5 10 15

[4680] Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[4681] 20 25 30
[4682] <210> 423
[4683] <211> 32
[4684] <212> PRT
[4685] <213> 人工序列
[4686] <220>
[4687] <223> 纳米抗体序列
[4688] <400> 423
[4689] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4690] 1 5 10 15
[4691] Ser Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Tyr Ala
[4692] 20 25 30
[4693] <210> 424
[4694] <211> 32
[4695] <212> PRT
[4696] <213> 人工序列
[4697] <220>
[4698] <223> 纳米抗体序列
[4699] <400> 424
[4700] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4701] 1 5 10 15
[4702] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
[4703] 20 25 30
[4704] <210> 425
[4705] <211> 32
[4706] <212> PRT
[4707] <213> 人工序列
[4708] <220>
[4709] <223> 纳米抗体序列
[4710] <400> 425
[4711] Arg Phe Thr Val Ser Val Asp Lys Val Lys Asn Thr Val Thr Leu Gln
[4712] 1 5 10 15
[4713] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala
[4714] 20 25 30
[4715] <210> 426
[4716] <211> 32
[4717] <212> PRT
[4718] <213> 人工序列

[4719] <220>
[4720] <223> 纳米抗体序列
[4721] <400> 426
[4722] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4723] 1 5 10 15
[4724] Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
[4725] 20 25 30
[4726] <210> 427
[4727] <211> 32
[4728] <212> PRT
[4729] <213> 人工序列
[4730] <220>
[4731] <223> 纳米抗体序列
[4732] <400> 427
[4733] Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn Leu Gln
[4734] 1 5 10 15
[4735] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[4736] 20 25 30
[4737] <210> 428
[4738] <211> 32
[4739] <212> PRT
[4740] <213> 人工序列
[4741] <220>
[4742] <223> 纳米抗体序列
[4743] <400> 428
[4744] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[4745] 1 5 10 15
[4746] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr
[4747] 20 25 30
[4748] <210> 429
[4749] <211> 32
[4750] <212> PRT
[4751] <213> 人工序列
[4752] <220>
[4753] <223> 纳米抗体序列
[4754] <400> 429
[4755] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[4756] 1 5 10 15
[4757] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr

[4758] 20 25 30

[4759] <210> 430

[4760] <211> 32

[4761] <212> PRT

[4762] <213> 人工序列

[4763] <220>

[4764] <223> 纳米抗体序列

[4765] <400> 430

[4766] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[4767] 1 5 10 15

[4768] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[4769] 20 25 30

[4770] <210> 431

[4771] <211> 32

[4772] <212> PRT

[4773] <213> 人工序列

[4774] <220>

[4775] <223> 纳米抗体序列

[4776] <400> 431

[4777] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln

[4778] 1 5 10 15

[4779] Met Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Val

[4780] 20 25 30

[4781] <210> 432

[4782] <211> 32

[4783] <212> PRT

[4784] <213> 人工序列

[4785] <220>

[4786] <223> 纳米抗体序列

[4787] <400> 432

[4788] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[4789] 1 5 10 15

[4790] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala

[4791] 20 25 30

[4792] <210> 433

[4793] <211> 32

[4794] <212> PRT

[4795] <213> 人工序列

[4796] <220>

[4797] <223> 纳米抗体序列

[4798] <400> 433

[4799] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[4800] 1 5 10 15

[4801] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr

[4802] 20 25 30

[4803] <210> 434

[4804] <211> 32

[4805] <212> PRT

[4806] <213> 人工序列

[4807] <220>

[4808] <223> 纳米抗体序列

[4809] <400> 434

[4810] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu His Leu Gln

[4811] 1 5 10 15

[4812] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Ala

[4813] 20 25 30

[4814] <210> 435

[4815] <211> 32

[4816] <212> PRT

[4817] <213> 人工序列

[4818] <220>

[4819] <223> 纳米抗体序列

[4820] <400> 435

[4821] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

[4822] 1 5 10 15

[4823] Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala

[4824] 20 25 30

[4825] <210> 436

[4826] <211> 32

[4827] <212> PRT

[4828] <213> 人工序列

[4829] <220>

[4830] <223> 纳米抗体序列

[4831] <400> 436

[4832] Arg Phe Thr Val Ser Arg Glu Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[4833] 1 5 10 15

[4834] Met Asn Ser Leu Asn Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[4835] 20 25 30

[4836] <210> 437
[4837] <211> 32
[4838] <212> PRT
[4839] <213> 人工序列
[4840] <220>
[4841] <223> 纳米抗体序列
[4842] <400> 437
[4843] Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[4844] 1 5 10 15
[4845] Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala
[4846] 20 25 30
[4847] <210> 438
[4848] <211> 32
[4849] <212> PRT
[4850] <213> 人工序列
[4851] <220>
[4852] <223> 纳米抗体序列
[4853] <400> 438
[4854] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
[4855] 1 5 10 15
[4856] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
[4857] 20 25 30
[4858] <210> 439
[4859] <211> 32
[4860] <212> PRT
[4861] <213> 人工序列
[4862] <220>
[4863] <223> 纳米抗体序列
[4864] <400> 439
[4865] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
[4866] 1 5 10 15
[4867] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
[4868] 20 25 30
[4869] <210> 440
[4870] <211> 32
[4871] <212> PRT
[4872] <213> 人工序列
[4873] <220>
[4874] <223> 纳米抗体序列

[4875] <400> 440

[4876] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

[4877] 1 5 10 15

[4878] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

[4879] 20 25 30

[4880] <210> 441

[4881] <211> 32

[4882] <212> PRT

[4883] <213> 人工序列

[4884] <220>

[4885] <223> 纳米抗体序列

[4886] <400> 441

[4887] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

[4888] 1 5 10 15

[4889] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

[4890] 20 25 30

[4891] <210> 442

[4892] <211> 32

[4893] <212> PRT

[4894] <213> 人工序列

[4895] <220>

[4896] <223> 纳米抗体序列

[4897] <400> 442

[4898] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

[4899] 1 5 10 15

[4900] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

[4901] 20 25 30

[4902] <210> 443

[4903] <211> 32

[4904] <212> PRT

[4905] <213> 人工序列

[4906] <220>

[4907] <223> 纳米抗体序列

[4908] <400> 443

[4909] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Leu Leu Tyr Leu Gln

[4910] 1 5 10 15

[4911] Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

[4912] 20 25 30

[4913] <210> 444

[4914] <211> 32
[4915] <212> PRT
[4916] <213> 人工序列
[4917] <220>
[4918] <223> 纳米抗体序列
[4919] <400> 444
[4920] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4921] 1 5 10 15
[4922] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr
[4923] 20 25 30
[4924] <210> 445
[4925] <211> 32
[4926] <212> PRT
[4927] <213> 人工序列
[4928] <220>
[4929] <223> 纳米抗体序列
[4930] <400> 445
[4931] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4932] 1 5 10 15
[4933] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr
[4934] 20 25 30
[4935] <210> 446
[4936] <211> 32
[4937] <212> PRT
[4938] <213> 人工序列
[4939] <220>
[4940] <223> 纳米抗体序列
[4941] <400> 446
[4942] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4943] 1 5 10 15
[4944] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr
[4945] 20 25 30
[4946] <210> 447
[4947] <211> 32
[4948] <212> PRT
[4949] <213> 人工序列
[4950] <220>
[4951] <223> 纳米抗体序列
[4952] <400> 447

[4953] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4954] 1 5 10 15
[4955] Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr
[4956] 20 25 30
[4957] <210> 448
[4958] <211> 32
[4959] <212> PRT
[4960] <213> 人工序列
[4961] <220>
[4962] <223> 纳米抗体序列
[4963] <400> 448
[4964] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln
[4965] 1 5 10 15
[4966] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr
[4967] 20 25 30
[4968] <210> 449
[4969] <211> 32
[4970] <212> PRT
[4971] <213> 人工序列
[4972] <220>
[4973] <223> 纳米抗体序列
[4974] <400> 449
[4975] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
[4976] 1 5 10 15
[4977] Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu
[4978] 20 25 30
[4979] <210> 450
[4980] <211> 32
[4981] <212> PRT
[4982] <213> 人工序列
[4983] <220>
[4984] <223> 纳米抗体序列
[4985] <400> 450
[4986] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Gly Leu Gln
[4987] 1 5 10 15
[4988] Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu
[4989] 20 25 30
[4990] <210> 451
[4991] <211> 32

[4992] <212> PRT
[4993] <213> 人工序列
[4994] <220>
[4995] <223> 纳米抗体序列
[4996] <400> 451
[4997] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[4998] 1 5 10 15
[4999] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[5000] 20 25 30
[5001] <210> 452
[5002] <211> 32
[5003] <212> PRT
[5004] <213> 人工序列
[5005] <220>
[5006] <223> 纳米抗体序列
[5007] <400> 452
[5008] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Glu
[5009] 1 5 10 15
[5010] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[5011] 20 25 30
[5012] <210> 453
[5013] <211> 32
[5014] <212> PRT
[5015] <213> 人工序列
[5016] <220>
[5017] <223> 纳米抗体序列
[5018] <400> 453
[5019] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[5020] 1 5 10 15
[5021] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[5022] 20 25 30
[5023] <210> 454
[5024] <211> 32
[5025] <212> PRT
[5026] <213> 人工序列
[5027] <220>
[5028] <223> 纳米抗体序列
[5029] <400> 454
[5030] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[5031] 1 5 10 15

[5032] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[5033] 20 25 30

[5034] <210> 455

[5035] <211> 32

[5036] <212> PRT

[5037] <213> 人工序列

[5038] <220>

[5039] <223> 纳米抗体序列

[5040] <400> 455

[5041] Arg Phe Thr Cys Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asp Thr Met Tyr Leu Gln

[5042] 1 5 10 15

[5043] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[5044] 20 25 30

[5045] <210> 456

[5046] <211> 32

[5047] <212> PRT

[5048] <213> 人工序列

[5049] <220>

[5050] <223> 纳米抗体序列

[5051] <400> 456

[5052] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[5053] 1 5 10 15

[5054] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser

[5055] 20 25 30

[5056] <210> 457

[5057] <211> 32

[5058] <212> PRT

[5059] <213> 人工序列

[5060] <220>

[5061] <223> 纳米抗体序列

[5062] <400> 457

[5063] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[5064] 1 5 10 15

[5065] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Ser

[5066] 20 25 30

[5067] <210> 458

[5068] <211> 32

[5069] <212> PRT

[5070] <213> 人工序列
[5071] <220>
[5072] <223> 纳米抗体序列
[5073] <400> 458
[5074] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5075] 1 5 10 15
[5076] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5077] 20 25 30
[5078] <210> 459
[5079] <211> 32
[5080] <212> PRT
[5081] <213> 人工序列
[5082] <220>
[5083] <223> 纳米抗体序列
[5084] <400> 459
[5085] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5086] 1 5 10 15
[5087] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5088] 20 25 30
[5089] <210> 460
[5090] <211> 32
[5091] <212> PRT
[5092] <213> 人工序列
[5093] <220>
[5094] <223> 纳米抗体序列
[5095] <400> 460
[5096] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5097] 1 5 10 15
[5098] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5099] 20 25 30
[5100] <210> 461
[5101] <211> 32
[5102] <212> PRT
[5103] <213> 人工序列
[5104] <220>
[5105] <223> 纳米抗体序列
[5106] <400> 461
[5107] Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
[5108] 1 5 10 15

[5109] Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5110] 20 25 30
[5111] <210> 462
[5112] <211> 32
[5113] <212> PRT
[5114] <213> 人工序列
[5115] <220>
[5116] <223> 纳米抗体序列
[5117] <400> 462
[5118] Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5119] 1 5 10 15
[5120] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
[5121] 20 25 30
[5122] <210> 463
[5123] <211> 32
[5124] <212> PRT
[5125] <213> 人工序列
[5126] <220>
[5127] <223> 纳米抗体序列
[5128] <400> 463
[5129] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Thr Leu His
[5130] 1 5 10 15
[5131] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5132] 20 25 30
[5133] <210> 464
[5134] <211> 32
[5135] <212> PRT
[5136] <213> 人工序列
[5137] <220>
[5138] <223> 纳米抗体序列
[5139] <400> 464
[5140] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His
[5141] 1 5 10 15
[5142] Met Thr Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5143] 20 25 30
[5144] <210> 465
[5145] <211> 32
[5146] <212> PRT
[5147] <213> 人工序列

[5148] <220>
[5149] <223> 纳米抗体序列
[5150] <400> 465
[5151] Arg Phe Thr Ile Val Arg Asp Asp Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu His
[5152] 1 5 10 15
[5153] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5154] 20 25 30
[5155] <210> 466
[5156] <211> 32
[5157] <212> PRT
[5158] <213> 人工序列
[5159] <220>
[5160] <223> 纳米抗体序列
[5161] <400> 466
[5162] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His
[5163] 1 5 10 15
[5164] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5165] 20 25 30
[5166] <210> 467
[5167] <211> 32
[5168] <212> PRT
[5169] <213> 人工序列
[5170] <220>
[5171] <223> 纳米抗体序列
[5172] <400> 467
[5173] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His
[5174] 1 5 10 15
[5175] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5176] 20 25 30
[5177] <210> 468
[5178] <211> 32
[5179] <212> PRT
[5180] <213> 人工序列
[5181] <220>
[5182] <223> 纳米抗体序列
[5183] <400> 468
[5184] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His
[5185] 1 5 10 15
[5186] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[5187] 20 25 30

[5188] <210> 469

[5189] <211> 32

[5190] <212> PRT

[5191] <213> 人工序列

[5192] <220>

[5193] <223> 纳米抗体序列

[5194] <400> 469

[5195] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His

[5196] 1 5 10 15

[5197] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[5198] 20 25 30

[5199] <210> 470

[5200] <211> 32

[5201] <212> PRT

[5202] <213> 人工序列

[5203] <220>

[5204] <223> 纳米抗体序列

[5205] <400> 470

[5206] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His

[5207] 1 5 10 15

[5208] Met Thr Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Ala Ala

[5209] 20 25 30

[5210] <210> 471

[5211] <211> 32

[5212] <212> PRT

[5213] <213> 人工序列

[5214] <220>

[5215] <223> 纳米抗体序列

[5216] <400> 471

[5217] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His

[5218] 1 5 10 15

[5219] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ala Ala

[5220] 20 25 30

[5221] <210> 472

[5222] <211> 32

[5223] <212> PRT

[5224] <213> 人工序列

[5225] <220>

[5226] <223> 纳米抗体序列

[5227] <400> 472

[5228] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His

[5229] 1 5 10 15

[5230] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys Ala Ala

[5231] 20 25 30

[5232] <210> 473

[5233] <211> 32

[5234] <212> PRT

[5235] <213> 人工序列

[5236] <220>

[5237] <223> 纳米抗体序列

[5238] <400> 473

[5239] Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asp Asp Lys Asn Thr Val Tyr Leu His

[5240] 1 5 10 15

[5241] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

[5242] 20 25 30

[5243] <210> 474

[5244] <211> 32

[5245] <212> PRT

[5246] <213> 人工序列

[5247] <220>

[5248] <223> 纳米抗体序列

[5249] <400> 474

[5250] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asp Thr Val Tyr Leu His

[5251] 1 5 10 15

[5252] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala

[5253] 20 25 30

[5254] <210> 475

[5255] <211> 32

[5256] <212> PRT

[5257] <213> 人工序列

[5258] <220>

[5259] <223> 纳米抗体序列

[5260] <400> 475

[5261] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His

[5262] 1 5 10 15

[5263] Met Thr Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Ala Ala

[5264] 20 25 30

[5265] <210> 476
[5266] <211> 32
[5267] <212> PRT
[5268] <213> 人工序列
[5269] <220>
[5270] <223> 纳米抗体序列
[5271] <400> 476
[5272] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu His
[5273] 1 5 10 15
[5274] Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
[5275] 20 25 30
[5276] <210> 477
[5277] <211> 32
[5278] <212> PRT
[5279] <213> 人工序列
[5280] <220>
[5281] <223> 纳米抗体序列
[5282] <400> 477
[5283] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5284] 1 5 10 15
[5285] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[5286] 20 25 30
[5287] <210> 478
[5288] <211> 32
[5289] <212> PRT
[5290] <213> 人工序列
[5291] <220>
[5292] <223> 纳米抗体序列
[5293] <400> 478
[5294] Arg Phe Thr Met Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[5295] 1 5 10 15
[5296] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val
[5297] 20 25 30
[5298] <210> 479
[5299] <211> 32
[5300] <212> PRT
[5301] <213> 人工序列
[5302] <220>
[5303] <223> 纳米抗体序列

[5304] <400> 479

[5305] Arg Phe Thr Met Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[5306] 1 5 10 15

[5307] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val

[5308] 20 25 30

[5309] <210> 480

[5310] <211> 32

[5311] <212> PRT

[5312] <213> 人工序列

[5313] <220>

[5314] <223> 纳米抗体序列

[5315] <400> 480

[5316] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val His Leu Gln

[5317] 1 5 10 15

[5318] Ser Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala

[5319] 20 25 30

[5320] <210> 481

[5321] <211> 16

[5322] <212> PRT

[5323] <213> 人工序列

[5324] <220>

[5325] <223> 纳米抗体序列

[5326] <400> 481

[5327] Gln Leu Gly Tyr Glu Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Tyr Asp Tyr Asp Tyr

[5328] 1 5 10 15

[5329] <210> 482

[5330] <211> 10

[5331] <212> PRT

[5332] <213> 人工序列

[5333] <220>

[5334] <223> 纳米抗体序列

[5335] <400> 482

[5336] Arg Arg Ser Gly Tyr Ala Ser Phe Asp Asn

[5337] 1 5 10

[5338] <210> 483

[5339] <211> 19

[5340] <212> PRT

[5341] <213> 人工序列

[5342] <220>

[5343] <223> 纳米抗体序列

[5344] <400> 483

[5345] Leu Ser Val Phe Arg Ser Gln Leu Gly Gly Lys Tyr Tyr Gly Gly Asp

[5346] 1 5 10 15

[5347] Tyr Glu Asn

[5348] <210> 484

[5349] <211> 15

[5350] <212> PRT

[5351] <213> 人工序列

[5352] <220>

[5353] <223> 纳米抗体序列

[5354] <400> 484

[5355] Phe Gly Arg Thr Gly Trp Ala Glu Glu Cys Val Asp Tyr Asp Tyr

[5356] 1 5 10 15

[5357] <210> 485

[5358] <211> 11

[5359] <212> PRT

[5360] <213> 人工序列

[5361] <220>

[5362] <223> 纳米抗体序列

[5363] <400> 485

[5364] Gly Phe Gly Arg Leu Cys Ala Glu Phe Asp Ser

[5365] 1 5 10

[5366] <210> 486

[5367] <211> 14

[5368] <212> PRT

[5369] <213> 人工序列

[5370] <220>

[5371] <223> 纳米抗体序列

[5372] <400> 486

[5373] Phe Thr Gly Gly Thr Tyr Tyr Val Pro Thr Ala Tyr Asp Tyr

[5374] 1 5 10

[5375] <210> 487

[5376] <211> 16

[5377] <212> PRT

[5378] <213> 人工序列

[5379] <220>

[5380] <223> 纳米抗体序列

[5381] <400> 487

[5382] Arg Val Asn Phe Asp Gly Thr Val Ser Tyr Thr Asn Asp Tyr Ala Tyr
[5383] 1 5 10 15
[5384] <210> 488
[5385] <211> 8
[5386] <212> PRT
[5387] <213> 人工序列
[5388] <220>
[5389] <223> 纳米抗体序列
[5390] <400> 488
[5391] Cys Thr Asp Phe Glu Tyr Asp Tyr
[5392] 1 5
[5393] <210> 489
[5394] <211> 8
[5395] <212> PRT
[5396] <213> 人工序列
[5397] <220>
[5398] <223> 纳米抗体序列
[5399] <400> 489
[5400] Cys Thr Asp Trp Asn Tyr Asp Tyr
[5401] 1 5
[5402] <210> 490
[5403] <211> 18
[5404] <212> PRT
[5405] <213> 人工序列
[5406] <220>
[5407] <223> 纳米抗体序列
[5408] <400> 490
[5409] Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Thr Gln Leu Asn Tyr Cys Tyr Asp Met
[5410] 1 5 10 15
[5411] Asp Tyr
[5412] <210> 491
[5413] <211> 15
[5414] <212> PRT
[5415] <213> 人工序列
[5416] <220>
[5417] <223> 纳米抗体序列
[5418] <400> 491
[5419] Lys Gly Ile Trp Asp Tyr Leu Gly Arg Arg Asp Phe Gly Asp Tyr
[5420] 1 5 10 15

[5421] <210> 492
[5422] <211> 16
[5423] <212> PRT
[5424] <213> 人工序列
[5425] <220>
[5426] <223> 纳米抗体序列
[5427] <400> 492
[5428] Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Phe Ser Ser Glu Ala His
[5429] 1 5 10 15
[5430] <210> 493
[5431] <211> 16
[5432] <212> PRT
[5433] <213> 人工序列
[5434] <220>
[5435] <223> 纳米抗体序列
[5436] <400> 493
[5437] Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala His
[5438] 1 5 10 15
[5439] <210> 494
[5440] <211> 11
[5441] <212> PRT
[5442] <213> 人工序列
[5443] <220>
[5444] <223> 纳米抗体序列
[5445] <400> 494
[5446] Asp Val Glu Gly Pro Thr Ala Leu His Lys Tyr
[5447] 1 5 10
[5448] <210> 495
[5449] <211> 9
[5450] <212> PRT
[5451] <213> 人工序列
[5452] <220>
[5453] <223> 纳米抗体序列
[5454] <400> 495
[5455] Asn Ala Glu Ser Gly Pro Tyr Thr Tyr
[5456] 1 5
[5457] <210> 496
[5458] <211> 7
[5459] <212> PRT

[5460] <213> 人工序列
[5461] <220>
[5462] <223> 纳米抗体序列
[5463] <400> 496
[5464] Gln Trp Met Gly Arg Asp Tyr
[5465] 1 5
[5466] <210> 497
[5467] <211> 14
[5468] <212> PRT
[5469] <213> 人工序列
[5470] <220>
[5471] <223> 纳米抗体序列
[5472] <400> 497
[5473] Ala Leu Leu Thr Cys Ser Ser Tyr Tyr Asp Ala Tyr Thr Tyr
[5474] 1 5 10
[5475] <210> 498
[5476] <211> 10
[5477] <212> PRT
[5478] <213> 人工序列
[5479] <220>
[5480] <223> 纳米抗体序列
[5481] <400> 498
[5482] Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr
[5483] 1 5 10
[5484] <210> 499
[5485] <211> 9
[5486] <212> PRT
[5487] <213> 人工序列
[5488] <220>
[5489] <223> 纳米抗体序列
[5490] <400> 499
[5491] Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr
[5492] 1 5
[5493] <210> 500
[5494] <211> 9
[5495] <212> PRT
[5496] <213> 人工序列
[5497] <220>
[5498] <223> 纳米抗体序列

[5499] <400> 500

[5500] Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr

[5501] 1 5

[5502] <210> 501

[5503] <211> 9

[5504] <212> PRT

[5505] <213> 人工序列

[5506] <220>

[5507] <223> 纳米抗体序列

[5508] <400> 501

[5509] Ala Val Arg Pro Gly Asp Tyr Asp Tyr

[5510] 1 5

[5511] <210> 502

[5512] <211> 10

[5513] <212> PRT

[5514] <213> 人工序列

[5515] <220>

[5516] <223> 纳米抗体序列

[5517] <400> 502

[5518] Asp Leu Ser Gly Asp Ala Val Tyr Asp Ser

[5519] 1 5 10

[5520] <210> 503

[5521] <211> 15

[5522] <212> PRT

[5523] <213> 人工序列

[5524] <220>

[5525] <223> 纳米抗体序列

[5526] <400> 503

[5527] Val Ala Thr Val Thr Asp Tyr Thr Gly Thr Tyr Ser Asp Gly Phe

[5528] 1 5 10 15

[5529] <210> 504

[5530] <211> 9

[5531] <212> PRT

[5532] <213> 人工序列

[5533] <220>

[5534] <223> 纳米抗体序列

[5535] <400> 504

[5536] Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr

[5537] 1 5

[5538] <210> 505
[5539] <211> 9
[5540] <212> PRT
[5541] <213> 人工序列
[5542] <220>
[5543] <223> 纳米抗体序列
[5544] <400> 505
[5545] Gly Thr Ser Ala Gly His Trp Ser Thr
[5546] 1 5
[5547] <210> 506
[5548] <211> 14
[5549] <212> PRT
[5550] <213> 人工序列
[5551] <220>
[5552] <223> 纳米抗体序列
[5553] <400> 506
[5554] Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[5555] 1 5 10
[5556] <210> 507
[5557] <211> 11
[5558] <212> PRT
[5559] <213> 人工序列
[5560] <220>
[5561] <223> 纳米抗体序列
[5562] <400> 507
[5563] Gly Tyr Asp Ser Leu Phe Ala Gly Tyr Asp Tyr
[5564] 1 5 10
[5565] <210> 508
[5566] <211> 19
[5567] <212> PRT
[5568] <213> 人工序列
[5569] <220>
[5570] <223> 纳米抗体序列
[5571] <400> 508
[5572] Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys Tyr Asp
[5573] 1 5 10 15
[5574] Val Val Arg
[5575] <210> 509
[5576] <211> 13

[5577] <212> PRT
[5578] <213> 人工序列
[5579] <220>
[5580] <223> 纳米抗体序列
[5581] <400> 509
[5582] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr
[5583] 1 5 10
[5584] <210> 510
[5585] <211> 13
[5586] <212> PRT
[5587] <213> 人工序列
[5588] <220>
[5589] <223> 纳米抗体序列
[5590] <400> 510
[5591] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr
[5592] 1 5 10
[5593] <210> 511
[5594] <211> 13
[5595] <212> PRT
[5596] <213> 人工序列
[5597] <220>
[5598] <223> 纳米抗体序列
[5599] <400> 511
[5600] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr
[5601] 1 5 10
[5602] <210> 512
[5603] <211> 13
[5604] <212> PRT
[5605] <213> 人工序列
[5606] <220>
[5607] <223> 纳米抗体序列
[5608] <400> 512
[5609] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr
[5610] 1 5 10
[5611] <210> 513
[5612] <211> 13
[5613] <212> PRT
[5614] <213> 人工序列
[5615] <220>

[5616] <223> 纳米抗体序列

[5617] <400> 513

[5618] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr

[5619] 1 5 10

[5620] <210> 514

[5621] <211> 13

[5622] <212> PRT

[5623] <213> 人工序列

[5624] <220>

[5625] <223> 纳米抗体序列

[5626] <400> 514

[5627] Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr

[5628] 1 5 10

[5629] <210> 515

[5630] <211> 7

[5631] <212> PRT

[5632] <213> 人工序列

[5633] <220>

[5634] <223> 纳米抗体序列

[5635] <400> 515

[5636] Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr

[5637] 1 5

[5638] <210> 516

[5639] <211> 7

[5640] <212> PRT

[5641] <213> 人工序列

[5642] <220>

[5643] <223> 纳米抗体序列

[5644] <400> 516

[5645] Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr

[5646] 1 5

[5647] <210> 517

[5648] <211> 7

[5649] <212> PRT

[5650] <213> 人工序列

[5651] <220>

[5652] <223> 纳米抗体序列

[5653] <400> 517

[5654] Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr

[5655] 1 5

[5656] <210> 518

[5657] <211> 7

[5658] <212> PRT

[5659] <213> 人工序列

[5660] <220>

[5661] <223> 纳米抗体序列

[5662] <400> 518

[5663] Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr

[5664] 1 5

[5665] <210> 519

[5666] <211> 7

[5667] <212> PRT

[5668] <213> 人工序列

[5669] <220>

[5670] <223> 纳米抗体序列

[5671] <400> 519

[5672] Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr

[5673] 1 5

[5674] <210> 520

[5675] <211> 7

[5676] <212> PRT

[5677] <213> 人工序列

[5678] <220>

[5679] <223> 纳米抗体序列

[5680] <400> 520

[5681] Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr

[5682] 1 5

[5683] <210> 521

[5684] <211> 7

[5685] <212> PRT

[5686] <213> 人工序列

[5687] <220>

[5688] <223> 纳米抗体序列

[5689] <400> 521

[5690] Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr

[5691] 1 5

[5692] <210> 522

[5693] <211> 15

[5694] <212> PRT
[5695] <213> 人工序列
[5696] <220>
[5697] <223> 纳米抗体序列
[5698] <400> 522
[5699] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn
[5700] 1 5 10 15
[5701] <210> 523
[5702] <211> 15
[5703] <212> PRT
[5704] <213> 人工序列
[5705] <220>
[5706] <223> 纳米抗体序列
[5707] <400> 523
[5708] Arg Arg Gly Arg Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn
[5709] 1 5 10 15
[5710] <210> 524
[5711] <211> 15
[5712] <212> PRT
[5713] <213> 人工序列
[5714] <220>
[5715] <223> 纳米抗体序列
[5716] <400> 524
[5717] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn
[5718] 1 5 10 15
[5719] <210> 525
[5720] <211> 15
[5721] <212> PRT
[5722] <213> 人工序列
[5723] <220>
[5724] <223> 纳米抗体序列
[5725] <400> 525
[5726] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn
[5727] 1 5 10 15
[5728] <210> 526
[5729] <211> 15
[5730] <212> PRT
[5731] <213> 人工序列
[5732] <220>

[5733] <223> 纳米抗体序列

[5734] <400> 526

[5735] Arg Arg Gly Leu Tyr Phe Ile Thr Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn

[5736] 1 5 10 15

[5737] <210> 527

[5738] <211> 10

[5739] <212> PRT

[5740] <213> 人工序列

[5741] <220>

[5742] <223> 纳米抗体序列

[5743] <400> 527

[5744] Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr

[5745] 1 5 10

[5746] <210> 528

[5747] <211> 10

[5748] <212> PRT

[5749] <213> 人工序列

[5750] <220>

[5751] <223> 纳米抗体序列

[5752] <400> 528

[5753] Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr

[5754] 1 5 10

[5755] <210> 529

[5756] <211> 10

[5757] <212> PRT

[5758] <213> 人工序列

[5759] <220>

[5760] <223> 纳米抗体序列

[5761] <400> 529

[5762] Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr

[5763] 1 5 10

[5764] <210> 530

[5765] <211> 10

[5766] <212> PRT

[5767] <213> 人工序列

[5768] <220>

[5769] <223> 纳米抗体序列

[5770] <400> 530

[5771] Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr

[5772] 1 5 10

[5773] <210> 531

[5774] <211> 10

[5775] <212> PRT

[5776] <213> 人工序列

[5777] <220>

[5778] <223> 纳米抗体序列

[5779] <400> 531

[5780] Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr

[5781] 1 5 10

[5782] <210> 532

[5783] <211> 10

[5784] <212> PRT

[5785] <213> 人工序列

[5786] <220>

[5787] <223> 纳米抗体序列

[5788] <400> 532

[5789] Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr

[5790] 1 5 10

[5791] <210> 533

[5792] <211> 10

[5793] <212> PRT

[5794] <213> 人工序列

[5795] <220>

[5796] <223> 纳米抗体序列

[5797] <400> 533

[5798] Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr

[5799] 1 5 10

[5800] <210> 534

[5801] <211> 16

[5802] <212> PRT

[5803] <213> 人工序列

[5804] <220>

[5805] <223> 纳米抗体序列

[5806] <400> 534

[5807] Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5808] 1 5 10 15

[5809] <210> 535

[5810] <211> 16

[5811] <212> PRT
[5812] <213> 人工序列
[5813] <220>
[5814] <223> 纳米抗体序列
[5815] <400> 535
[5816] Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Ile Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr
[5817] 1 5 10 15
[5818] <210> 536
[5819] <211> 16
[5820] <212> PRT
[5821] <213> 人工序列
[5822] <220>
[5823] <223> 纳米抗体序列
[5824] <400> 536
[5825] Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr
[5826] 1 5 10 15
[5827] <210> 537
[5828] <211> 16
[5829] <212> PRT
[5830] <213> 人工序列
[5831] <220>
[5832] <223> 纳米抗体序列
[5833] <400> 537
[5834] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr
[5835] 1 5 10 15
[5836] <210> 538
[5837] <211> 16
[5838] <212> PRT
[5839] <213> 人工序列
[5840] <220>
[5841] <223> 纳米抗体序列
[5842] <400> 538
[5843] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr
[5844] 1 5 10 15
[5845] <210> 539
[5846] <211> 16
[5847] <212> PRT
[5848] <213> 人工序列
[5849] <220>

[5850] <223> 纳米抗体序列

[5851] <400> 539

[5852] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5853] 1 5 10 15

[5854] <210> 540

[5855] <211> 16

[5856] <212> PRT

[5857] <213> 人工序列

[5858] <220>

[5859] <223> 纳米抗体序列

[5860] <400> 540

[5861] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5862] 1 5 10 15

[5863] <210> 541

[5864] <211> 16

[5865] <212> PRT

[5866] <213> 人工序列

[5867] <220>

[5868] <223> 纳米抗体序列

[5869] <400> 541

[5870] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Asp

[5871] 1 5 10 15

[5872] <210> 542

[5873] <211> 16

[5874] <212> PRT

[5875] <213> 人工序列

[5876] <220>

[5877] <223> 纳米抗体序列

[5878] <400> 542

[5879] Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5880] 1 5 10 15

[5881] <210> 543

[5882] <211> 16

[5883] <212> PRT

[5884] <213> 人工序列

[5885] <220>

[5886] <223> 纳米抗体序列

[5887] <400> 543

[5888] Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5889] 1 5 10 15

[5890] <210> 544

[5891] <211> 16

[5892] <212> PRT

[5893] <213> 人工序列

[5894] <220>

[5895] <223> 纳米抗体序列

[5896] <400> 544

[5897] Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Met Tyr Asp Tyr Ile His Asp Tyr Ser Tyr

[5898] 1 5 10 15

[5899] <210> 545

[5900] <211> 16

[5901] <212> PRT

[5902] <213> 人工序列

[5903] <220>

[5904] <223> 纳米抗体序列

[5905] <400> 545

[5906] Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5907] 1 5 10 15

[5908] <210> 546

[5909] <211> 16

[5910] <212> PRT

[5911] <213> 人工序列

[5912] <220>

[5913] <223> 纳米抗体序列

[5914] <400> 546

[5915] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Asp

[5916] 1 5 10 15

[5917] <210> 547

[5918] <211> 16

[5919] <212> PRT

[5920] <213> 人工序列

[5921] <220>

[5922] <223> 纳米抗体序列

[5923] <400> 547

[5924] Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr Ser Tyr

[5925] 1 5 10 15

[5926] <210> 548

[5927] <211> 15

[5928] <212> PRT
[5929] <213> 人工序列
[5930] <220>
[5931] <223> 纳米抗体序列
[5932] <400> 548
[5933] Val Met Glu Tyr Gly Leu Gly Cys Thr Thr Asp Val Leu Asp Ala
[5934] 1 5 10 15
[5935] <210> 549
[5936] <211> 9
[5937] <212> PRT
[5938] <213> 人工序列
[5939] <220>
[5940] <223> 纳米抗体序列
[5941] <400> 549
[5942] Asp Val Gly Gly Gly Ser Asp Arg Tyr
[5943] 1 5
[5944] <210> 550
[5945] <211> 9
[5946] <212> PRT
[5947] <213> 人工序列
[5948] <220>
[5949] <223> 纳米抗体序列
[5950] <400> 550
[5951] Asp Val Gly Gly Gly Ser Asp Arg Tyr
[5952] 1 5
[5953] <210> 551
[5954] <211> 9
[5955] <212> PRT
[5956] <213> 人工序列
[5957] <220>
[5958] <223> 纳米抗体序列
[5959] <400> 551
[5960] Asp Val Gln Gly Gly Leu His Arg Tyr
[5961] 1 5
[5962] <210> 552
[5963] <211> 11
[5964] <212> PRT
[5965] <213> 人工序列
[5966] <220>

[5967] <223> 纳米抗体序列

[5968] <400> 552

[5969] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5970] 1 5 10

[5971] <210> 553

[5972] <211> 11

[5973] <212> PRT

[5974] <213> 人工序列

[5975] <220>

[5976] <223> 纳米抗体序列

[5977] <400> 553

[5978] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5979] 1 5 10

[5980] <210> 554

[5981] <211> 11

[5982] <212> PRT

[5983] <213> 人工序列

[5984] <220>

[5985] <223> 纳米抗体序列

[5986] <400> 554

[5987] Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5988] 1 5 10

[5989] <210> 555

[5990] <211> 11

[5991] <212> PRT

[5992] <213> 人工序列

[5993] <220>

[5994] <223> 纳米抗体序列

[5995] <400> 555

[5996] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[5997] 1 5 10

[5998] <210> 556

[5999] <211> 11

[6000] <212> PRT

[6001] <213> 人工序列

[6002] <220>

[6003] <223> 纳米抗体序列

[6004] <400> 556

[6005] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6006] 1 5 10

[6007] <210> 557

[6008] <211> 11

[6009] <212> PRT

[6010] <213> 人工序列

[6011] <220>

[6012] <223> 纳米抗体序列

[6013] <400> 557

[6014] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6015] 1 5 10

[6016] <210> 558

[6017] <211> 11

[6018] <212> PRT

[6019] <213> 人工序列

[6020] <220>

[6021] <223> 纳米抗体序列

[6022] <400> 558

[6023] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6024] 1 5 10

[6025] <210> 559

[6026] <211> 11

[6027] <212> PRT

[6028] <213> 人工序列

[6029] <220>

[6030] <223> 纳米抗体序列

[6031] <400> 559

[6032] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6033] 1 5 10

[6034] <210> 560

[6035] <211> 11

[6036] <212> PRT

[6037] <213> 人工序列

[6038] <220>

[6039] <223> 纳米抗体序列

[6040] <400> 560

[6041] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6042] 1 5 10

[6043] <210> 561

[6044] <211> 11

[6045] <212> PRT
[6046] <213> 人工序列
[6047] <220>
[6048] <223> 纳米抗体序列
[6049] <400> 561
[6050] Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6051] 1 5 10
[6052] <210> 562
[6053] <211> 11
[6054] <212> PRT
[6055] <213> 人工序列
[6056] <220>
[6057] <223> 纳米抗体序列
[6058] <400> 562
[6059] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6060] 1 5 10
[6061] <210> 563
[6062] <211> 11
[6063] <212> PRT
[6064] <213> 人工序列
[6065] <220>
[6066] <223> 纳米抗体序列
[6067] <400> 563
[6068] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6069] 1 5 10
[6070] <210> 564
[6071] <211> 11
[6072] <212> PRT
[6073] <213> 人工序列
[6074] <220>
[6075] <223> 纳米抗体序列
[6076] <400> 564
[6077] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6078] 1 5 10
[6079] <210> 565
[6080] <211> 11
[6081] <212> PRT
[6082] <213> 人工序列
[6083] <220>

[6084] <223> 纳米抗体序列

[6085] <400> 565

[6086] Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6087] 1 5 10

[6088] <210> 566

[6089] <211> 11

[6090] <212> PRT

[6091] <213> 人工序列

[6092] <220>

[6093] <223> 纳米抗体序列

[6094] <400> 566

[6095] Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6096] 1 5 10

[6097] <210> 567

[6098] <211> 11

[6099] <212> PRT

[6100] <213> 人工序列

[6101] <220>

[6102] <223> 纳米抗体序列

[6103] <400> 567

[6104] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6105] 1 5 10

[6106] <210> 568

[6107] <211> 11

[6108] <212> PRT

[6109] <213> 人工序列

[6110] <220>

[6111] <223> 纳米抗体序列

[6112] <400> 568

[6113] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6114] 1 5 10

[6115] <210> 569

[6116] <211> 11

[6117] <212> PRT

[6118] <213> 人工序列

[6119] <220>

[6120] <223> 纳米抗体序列

[6121] <400> 569

[6122] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6123] 1 5 10

[6124] <210> 570

[6125] <211> 11

[6126] <212> PRT

[6127] <213> 人工序列

[6128] <220>

[6129] <223> 纳米抗体序列

[6130] <400> 570

[6131] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6132] 1 5 10

[6133] <210> 571

[6134] <211> 11

[6135] <212> PRT

[6136] <213> 人工序列

[6137] <220>

[6138] <223> 纳米抗体序列

[6139] <400> 571

[6140] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6141] 1 5 10

[6142] <210> 572

[6143] <211> 11

[6144] <212> PRT

[6145] <213> 人工序列

[6146] <220>

[6147] <223> 纳米抗体序列

[6148] <400> 572

[6149] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6150] 1 5 10

[6151] <210> 573

[6152] <211> 11

[6153] <212> PRT

[6154] <213> 人工序列

[6155] <220>

[6156] <223> 纳米抗体序列

[6157] <400> 573

[6158] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6159] 1 5 10

[6160] <210> 574

[6161] <211> 11

[6162] <212> PRT
[6163] <213> 人工序列
[6164] <220>
[6165] <223> 纳米抗体序列
[6166] <400> 574
[6167] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6168] 1 5 10
[6169] <210> 575
[6170] <211> 11
[6171] <212> PRT
[6172] <213> 人工序列
[6173] <220>
[6174] <223> 纳米抗体序列
[6175] <400> 575
[6176] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6177] 1 5 10
[6178] <210> 576
[6179] <211> 11
[6180] <212> PRT
[6181] <213> 人工序列
[6182] <220>
[6183] <223> 纳米抗体序列
[6184] <400> 576
[6185] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6186] 1 5 10
[6187] <210> 577
[6188] <211> 11
[6189] <212> PRT
[6190] <213> 人工序列
[6191] <220>
[6192] <223> 纳米抗体序列
[6193] <400> 577
[6194] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6195] 1 5 10
[6196] <210> 578
[6197] <211> 11
[6198] <212> PRT
[6199] <213> 人工序列
[6200] <220>

[6201] <223> 纳米抗体序列

[6202] <400> 578

[6203] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6204] 1 5 10

[6205] <210> 579

[6206] <211> 11

[6207] <212> PRT

[6208] <213> 人工序列

[6209] <220>

[6210] <223> 纳米抗体序列

[6211] <400> 579

[6212] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6213] 1 5 10

[6214] <210> 580

[6215] <211> 11

[6216] <212> PRT

[6217] <213> 人工序列

[6218] <220>

[6219] <223> 纳米抗体序列

[6220] <400> 580

[6221] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6222] 1 5 10

[6223] <210> 581

[6224] <211> 11

[6225] <212> PRT

[6226] <213> 人工序列

[6227] <220>

[6228] <223> 纳米抗体序列

[6229] <400> 581

[6230] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6231] 1 5 10

[6232] <210> 582

[6233] <211> 11

[6234] <212> PRT

[6235] <213> 人工序列

[6236] <220>

[6237] <223> 纳米抗体序列

[6238] <400> 582

[6239] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6240] 1 5 10

[6241] <210> 583

[6242] <211> 11

[6243] <212> PRT

[6244] <213> 人工序列

[6245] <220>

[6246] <223> 纳米抗体序列

[6247] <400> 583

[6248] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6249] 1 5 10

[6250] <210> 584

[6251] <211> 11

[6252] <212> PRT

[6253] <213> 人工序列

[6254] <220>

[6255] <223> 纳米抗体序列

[6256] <400> 584

[6257] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6258] 1 5 10

[6259] <210> 585

[6260] <211> 11

[6261] <212> PRT

[6262] <213> 人工序列

[6263] <220>

[6264] <223> 纳米抗体序列

[6265] <400> 585

[6266] Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6267] 1 5 10

[6268] <210> 586

[6269] <211> 11

[6270] <212> PRT

[6271] <213> 人工序列

[6272] <220>

[6273] <223> 纳米抗体序列

[6274] <400> 586

[6275] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6276] 1 5 10

[6277] <210> 587

[6278] <211> 11

[6279] <212> PRT
[6280] <213> 人工序列
[6281] <220>
[6282] <223> 纳米抗体序列
[6283] <400> 587
[6284] Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
[6285] 1 5 10
[6286] <210> 588
[6287] <211> 11
[6288] <212> PRT
[6289] <213> 人工序列
[6290] <220>
[6291] <223> 纳米抗体序列
[6292] <400> 588
[6293] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6294] 1 5 10
[6295] <210> 589
[6296] <211> 11
[6297] <212> PRT
[6298] <213> 人工序列
[6299] <220>
[6300] <223> 纳米抗体序列
[6301] <400> 589
[6302] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6303] 1 5 10
[6304] <210> 590
[6305] <211> 11
[6306] <212> PRT
[6307] <213> 人工序列
[6308] <220>
[6309] <223> 纳米抗体序列
[6310] <400> 590
[6311] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6312] 1 5 10
[6313] <210> 591
[6314] <211> 11
[6315] <212> PRT
[6316] <213> 人工序列
[6317] <220>

[6318] <223> 纳米抗体序列

[6319] <400> 591

[6320] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6321] 1 5 10

[6322] <210> 592

[6323] <211> 11

[6324] <212> PRT

[6325] <213> 人工序列

[6326] <220>

[6327] <223> 纳米抗体序列

[6328] <400> 592

[6329] Trp Gly Gln Gly Ser Gln Val Thr Val Ser Ser

[6330] 1 5 10

[6331] <210> 593

[6332] <211> 11

[6333] <212> PRT

[6334] <213> 人工序列

[6335] <220>

[6336] <223> 纳米抗体序列

[6337] <400> 593

[6338] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6339] 1 5 10

[6340] <210> 594

[6341] <211> 11

[6342] <212> PRT

[6343] <213> 人工序列

[6344] <220>

[6345] <223> 纳米抗体序列

[6346] <400> 594

[6347] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6348] 1 5 10

[6349] <210> 595

[6350] <211> 11

[6351] <212> PRT

[6352] <213> 人工序列

[6353] <220>

[6354] <223> 纳米抗体序列

[6355] <400> 595

[6356] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6357] 1 5 10

[6358] <210> 596

[6359] <211> 11

[6360] <212> PRT

[6361] <213> 人工序列

[6362] <220>

[6363] <223> 纳米抗体序列

[6364] <400> 596

[6365] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6366] 1 5 10

[6367] <210> 597

[6368] <211> 11

[6369] <212> PRT

[6370] <213> 人工序列

[6371] <220>

[6372] <223> 纳米抗体序列

[6373] <400> 597

[6374] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6375] 1 5 10

[6376] <210> 598

[6377] <211> 11

[6378] <212> PRT

[6379] <213> 人工序列

[6380] <220>

[6381] <223> 纳米抗体序列

[6382] <400> 598

[6383] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6384] 1 5 10

[6385] <210> 599

[6386] <211> 11

[6387] <212> PRT

[6388] <213> 人工序列

[6389] <220>

[6390] <223> 纳米抗体序列

[6391] <400> 599

[6392] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6393] 1 5 10

[6394] <210> 600

[6395] <211> 11

[6396] <212> PRT
[6397] <213> 人工序列
[6398] <220>
[6399] <223> 纳米抗体序列
[6400] <400> 600
[6401] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6402] 1 5 10
[6403] <210> 601
[6404] <211> 11
[6405] <212> PRT
[6406] <213> 人工序列
[6407] <220>
[6408] <223> 纳米抗体序列
[6409] <400> 601
[6410] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6411] 1 5 10
[6412] <210> 602
[6413] <211> 11
[6414] <212> PRT
[6415] <213> 人工序列
[6416] <220>
[6417] <223> 纳米抗体序列
[6418] <400> 602
[6419] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6420] 1 5 10
[6421] <210> 603
[6422] <211> 11
[6423] <212> PRT
[6424] <213> 人工序列
[6425] <220>
[6426] <223> 纳米抗体序列
[6427] <400> 603
[6428] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6429] 1 5 10
[6430] <210> 604
[6431] <211> 11
[6432] <212> PRT
[6433] <213> 人工序列
[6434] <220>

[6435] <223> 纳米抗体序列

[6436] <400> 604

[6437] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6438] 1 5 10

[6439] <210> 605

[6440] <211> 11

[6441] <212> PRT

[6442] <213> 人工序列

[6443] <220>

[6444] <223> 纳米抗体序列

[6445] <400> 605

[6446] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6447] 1 5 10

[6448] <210> 606

[6449] <211> 11

[6450] <212> PRT

[6451] <213> 人工序列

[6452] <220>

[6453] <223> 纳米抗体序列

[6454] <400> 606

[6455] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6456] 1 5 10

[6457] <210> 607

[6458] <211> 11

[6459] <212> PRT

[6460] <213> 人工序列

[6461] <220>

[6462] <223> 纳米抗体序列

[6463] <400> 607

[6464] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6465] 1 5 10

[6466] <210> 608

[6467] <211> 11

[6468] <212> PRT

[6469] <213> 人工序列

[6470] <220>

[6471] <223> 纳米抗体序列

[6472] <400> 608

[6473] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6474] 1 5 10

[6475] <210> 609

[6476] <211> 11

[6477] <212> PRT

[6478] <213> 人工序列

[6479] <220>

[6480] <223> 纳米抗体序列

[6481] <400> 609

[6482] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6483] 1 5 10

[6484] <210> 610

[6485] <211> 11

[6486] <212> PRT

[6487] <213> 人工序列

[6488] <220>

[6489] <223> 纳米抗体序列

[6490] <400> 610

[6491] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6492] 1 5 10

[6493] <210> 611

[6494] <211> 11

[6495] <212> PRT

[6496] <213> 人工序列

[6497] <220>

[6498] <223> 纳米抗体序列

[6499] <400> 611

[6500] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6501] 1 5 10

[6502] <210> 612

[6503] <211> 11

[6504] <212> PRT

[6505] <213> 人工序列

[6506] <220>

[6507] <223> 纳米抗体序列

[6508] <400> 612

[6509] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6510] 1 5 10

[6511] <210> 613

[6512] <211> 11

[6513] <212> PRT
[6514] <213> 人工序列
[6515] <220>
[6516] <223> 纳米抗体序列
[6517] <400> 613
[6518] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6519] 1 5 10
[6520] <210> 614
[6521] <211> 11
[6522] <212> PRT
[6523] <213> 人工序列
[6524] <220>
[6525] <223> 纳米抗体序列
[6526] <400> 614
[6527] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6528] 1 5 10
[6529] <210> 615
[6530] <211> 11
[6531] <212> PRT
[6532] <213> 人工序列
[6533] <220>
[6534] <223> 纳米抗体序列
[6535] <400> 615
[6536] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6537] 1 5 10
[6538] <210> 616
[6539] <211> 11
[6540] <212> PRT
[6541] <213> 人工序列
[6542] <220>
[6543] <223> 纳米抗体序列
[6544] <400> 616
[6545] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6546] 1 5 10
[6547] <210> 617
[6548] <211> 11
[6549] <212> PRT
[6550] <213> 人工序列
[6551] <220>

[6552] <223> 纳米抗体序列

[6553] <400> 617

[6554] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6555] 1 5 10

[6556] <210> 618

[6557] <211> 11

[6558] <212> PRT

[6559] <213> 人工序列

[6560] <220>

[6561] <223> 纳米抗体序列

[6562] <400> 618

[6563] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6564] 1 5 10

[6565] <210> 619

[6566] <211> 11

[6567] <212> PRT

[6568] <213> 人工序列

[6569] <220>

[6570] <223> 纳米抗体序列

[6571] <400> 619

[6572] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[6573] 1 5 10

[6574] <210> 620

[6575] <211> 11

[6576] <212> PRT

[6577] <213> 人工序列

[6578] <220>

[6579] <223> 纳米抗体序列

[6580] <400> 620

[6581] Leu Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6582] 1 5 10

[6583] <210> 621

[6584] <211> 11

[6585] <212> PRT

[6586] <213> 人工序列

[6587] <220>

[6588] <223> 纳米抗体序列

[6589] <400> 621

[6590] Leu Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6591] 1 5 10

[6592] <210> 622

[6593] <211> 11

[6594] <212> PRT

[6595] <213> 人工序列

[6596] <220>

[6597] <223> 纳米抗体序列

[6598] <400> 622

[6599] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6600] 1 5 10

[6601] <210> 623

[6602] <211> 125

[6603] <212> PRT

[6604] <213> 人工序列

[6605] <220>

[6606] <223> 纳米抗体序列

[6607] <400> 623

[6608] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6609] 1 5 10 15

[6610] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ser Phe Ser Ser Tyr

[6611] 20 25 30

[6612] Ala Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val

[6613] 35 40 45

[6614] Ala Ala Ile Asn Trp Ser Gly Asp Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

[6615] 50 55 60

[6616] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser

[6617] 65 70 75 80

[6618] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[6619] 85 90 95

[6620] Ala Ala Gln Leu Gly Tyr Glu Ser Gly Tyr Ser Leu Thr Tyr Asp Tyr

[6621] 100 105 110

[6622] Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6623] 115 120 125

[6624] <210> 624

[6625] <211> 120

[6626] <212> PRT

[6627] <213> 人工序列

[6628] <220>

[6629] <223> 纳米抗体序列

[6630] <400> 624

[6631] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6632] 1 5 10 15

[6633] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Thr Ile Ser Asn Tyr

[6634] 20 25 30

[6635] Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ile

[6636] 35 40 45

[6637] Ala Ala Asp Ile Ser Trp Ser Ala Leu Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser

[6638] 50 55 60

[6639] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Val

[6640] 65 70 75 80

[6641] Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[6642] 85 90 95

[6643] Cys Ala Ala Arg Arg Ser Gly Tyr Ala Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln

[6644] 100 105 110

[6645] Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6646] 115 120

[6647] <210> 625

[6648] <211> 128

[6649] <212> PRT

[6650] <213> 人工序列

[6651] <220>

[6652] <223> 纳米抗体序列

[6653] <400> 625

[6654] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[6655] 1 5 10 15

[6656] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

[6657] 20 25 30

[6658] Ala Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val

[6659] 35 40 45

[6660] Ser Asp Ile Asn Ser Gly Gly Thr Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

[6661] 50 55 60

[6662] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[6663] 65 70 75 80

[6664] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys

[6665] 85 90 95

[6666] Ala Lys Leu Ser Val Phe Arg Ser Gln Leu Gly Gly Lys Tyr Tyr Gly

[6667] 100 105 110

[6668] Gly Asp Tyr Glu Asn Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6669] 115 120 125

[6670] <210> 626

[6671] <211> 124

[6672] <212> PRT

[6673] <213> 人工序列

[6674] <220>

[6675] <223> 纳米抗体序列

[6676] <400> 626

[6677] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6678] 1 5 10 15

[6679] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

[6680] 20 25 30

[6681] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

[6682] 35 40 45

[6683] Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[6684] 50 55 60

[6685] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[6686] 65 70 75 80

[6687] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

[6688] 85 90 95

[6689] Ala Arg Phe Gly Arg Thr Gly Trp Ala Glu Glu Cys Val Asp Tyr Asp

[6690] 100 105 110

[6691] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6692] 115 120

[6693] <210> 627

[6694] <211> 120

[6695] <212> PRT

[6696] <213> 人工序列

[6697] <220>

[6698] <223> 纳米抗体序列

[6699] <400> 627

[6700] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[6701] 1 5 10 15

[6702] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr

[6703] 20 25 30

[6704] Ser Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

[6705] 35 40 45

[6706] Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ile Pro Tyr Tyr Ser Asp Phe Val

[6707] 50 55 60

[6708] Lys Gly Arg Phe Thr Thr Ser Ile Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[6709] 65 70 75 80
[6710] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6711] 85 90 95
[6712] Ala Ala Gly Phe Gly Arg Leu Cys Ala Glu Phe Asp Ser Trp Gly Gln
[6713] 100 105 110
[6714] Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6715] 115 120
[6716] <210> 628
[6717] <211> 123
[6718] <212> PRT
[6719] <213> 人工序列
[6720] <220>
[6721] <223> 纳米抗体序列
[6722] <400> 628
[6723] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6724] 1 5 10 15
[6725] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Asp Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
[6726] 20 25 30
[6727] Gly Met Thr Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[6728] 35 40 45
[6729] Ala His Ile Pro Arg Ser Thr Tyr Ser Pro Tyr Tyr Ala Asn Ser Val
[6730] 50 55 60
[6731] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asp Ala Lys Ser Thr Val Tyr
[6732] 65 70 75 80
[6733] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6734] 85 90 95
[6735] Ala Val Phe Thr Gly Gly Thr Tyr Tyr Val Pro Thr Ala Tyr Asp Tyr
[6736] 100 105 110
[6737] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6738] 115 120
[6739] <210> 629
[6740] <211> 125
[6741] <212> PRT
[6742] <213> 人工序列
[6743] <220>
[6744] <223> 纳米抗体序列
[6745] <400> 629
[6746] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[6747] 1 5 10 15
[6748] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Asp Ser Glu Arg Ser Phe Ser Phe Asn
[6749] 20 25 30
[6750] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[6751] 35 40 45
[6752] Ala Ala Ile Ser Ala Thr Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[6753] 50 55 60
[6754] Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[6755] 65 70 75 80
[6756] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6757] 85 90 95
[6758] Gly Ala Arg Val Asn Phe Asp Gly Thr Val Ser Tyr Thr Asn Asp Tyr
[6759] 100 105 110
[6760] Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6761] 115 120 125
[6762] <210> 630
[6763] <211> 117
[6764] <212> PRT
[6765] <213> 人工序列
[6766] <220>
[6767] <223> 纳米抗体序列
[6768] <400> 630
[6769] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6770] 1 5 10 15
[6771] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Leu Gly Tyr Tyr
[6772] 20 25 30
[6773] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[6774] 35 40 45
[6775] Ser Cys Asp Ser Ser Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
[6776] 50 55 60
[6777] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[6778] 65 70 75 80
[6779] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6780] 85 90 95
[6781] Ala Thr Cys Thr Asp Phe Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[6782] 100 105 110
[6783] Val Thr Val Ser Ser
[6784] 115
[6785] <210> 631

[6786] <211> 117
[6787] <212> PRT
[6788] <213> 人工序列
[6789] <220>
[6790] <223> 纳米抗体序列
[6791] <400> 631
[6792] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6793] 1 5 10 15
[6794] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Gly Tyr Tyr
[6795] 20 25 30
[6796] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[6797] 35 40 45
[6798] Ser Cys Asp Ser Ser Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val
[6799] 50 55 60
[6800] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr
[6801] 65 70 75 80
[6802] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6803] 85 90 95
[6804] Ala Thr Cys Thr Asp Trp Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[6805] 100 105 110
[6806] Val Thr Val Ser Ser
[6807] 115
[6808] <210> 632
[6809] <211> 127
[6810] <212> PRT
[6811] <213> 人工序列
[6812] <220>
[6813] <223> 纳米抗体序列
[6814] <400> 632
[6815] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6816] 1 5 10 15
[6817] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[6818] 20 25 30
[6819] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val
[6820] 35 40 45
[6821] Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[6822] 50 55 60
[6823] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[6824] 65 70 75 80

[6825] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6826] 85 90 95
[6827] Ala Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Thr Gln Leu Asn Tyr Cys Tyr
[6828] 100 105 110
[6829] Asp Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6830] 115 120 125
[6831] <210> 633
[6832] <211> 123
[6833] <212> PRT
[6834] <213> 人工序列
[6835] <220>
[6836] <223> 纳米抗体序列
[6837] <400> 633
[6838] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6839] 1 5 10 15
[6840] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Asn Ile Asn Ile Ile Asn
[6841] 20 25 30
[6842] Tyr Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
[6843] 35 40 45
[6844] Ala Ala Met Thr Ser Asp Ala Thr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[6845] 50 55 60
[6846] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Pro Glu Asn Thr Val Tyr Leu
[6847] 65 70 75 80
[6848] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[6849] 85 90 95
[6850] Ala Lys Gly Ile Trp Asp Tyr Leu Gly Arg Arg Asp Phe Gly Asp Tyr
[6851] 100 105 110
[6852] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6853] 115 120
[6854] <210> 634
[6855] <211> 124
[6856] <212> PRT
[6857] <213> 人工序列
[6858] <220>
[6859] <223> 纳米抗体序列
[6860] <400> 634
[6861] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6862] 1 5 10 15
[6863] Ser Gln Ser Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile Asn

[6864] 20 25 30
[6865] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[6866] 35 40 45
[6867] Ala Leu Ile Thr Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
[6868] 50 55 60
[6869] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ile Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ile Leu
[6870] 65 70 75 80
[6871] Gln Met Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[6872] 85 90 95
[6873] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Phe Ser Ser Glu Ala
[6874] 100 105 110
[6875] His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6876] 115 120
[6877] <210> 635
[6878] <211> 124
[6879] <212> PRT
[6880] <213> 人工序列
[6881] <220>
[6882] <223> 纳米抗体序列
[6883] <400> 635
[6884] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6885] 1 5 10 15
[6886] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[6887] 20 25 30
[6888] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[6889] 35 40 45
[6890] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[6891] 50 55 60
[6892] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6893] 65 70 75 80
[6894] Glu Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[6895] 85 90 95
[6896] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[6897] 100 105 110
[6898] His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6899] 115 120
[6900] <210> 636
[6901] <211> 120
[6902] <212> PRT

[6903] <213> 人工序列
[6904] <220>
[6905] <223> 纳米抗体序列
[6906] <400> 636
[6907] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6908] 1 5 10 15
[6909] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr His
[6910] 20 25 30
[6911] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val
[6912] 35 40 45
[6913] Ala Ala Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ser Ser Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[6914] 50 55 60
[6915] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val Tyr
[6916] 65 70 75 80
[6917] Leu Gln Ser Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys
[6918] 85 90 95
[6919] Tyr Ala Asp Val Glu Gly Pro Thr Ala Leu His Lys Tyr Trp Gly Arg
[6920] 100 105 110
[6921] Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[6922] 115 120
[6923] <210> 637
[6924] <211> 117
[6925] <212> PRT
[6926] <213> 人工序列
[6927] <220>
[6928] <223> 纳米抗体序列
[6929] <400> 637
[6930] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6931] 1 5 10 15
[6932] Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Arg Ile Asp
[6933] 20 25 30
[6934] Val Met Arg Trp His Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Leu
[6935] 35 40 45
[6936] Ala Ser Ile Ala Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[6937] 50 55 60
[6938] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[6939] 65 70 75 80
[6940] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
[6941] 85 90 95

[6942] Ala Asn Ala Glu Ser Gly Pro Tyr Thr Tyr Trp Gly Leu Gly Thr Gln
[6943] 100 105 110
[6944] Val Thr Val Ser Ser
[6945] 115
[6946] <210> 638
[6947] <211> 116
[6948] <212> PRT
[6949] <213> 人工序列
[6950] <220>
[6951] <223> 纳米抗体序列
[6952] <400> 638
[6953] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[6954] 1 5 10 15
[6955] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Asp Ser Val Phe Thr Ala Lys
[6956] 20 25 30
[6957] Ala Val Gly Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Leu Gln Arg Glu Trp Val
[6958] 35 40 45
[6959] Ala Ile Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ser Val
[6960] 50 55 60
[6961] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Val Asp Lys Val Lys Asn Thr Val Thr
[6962] 65 70 75 80
[6963] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6964] 85 90 95
[6965] Tyr Ala Gln Trp Met Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[6966] 100 105 110
[6967] Thr Val Ser Ser
[6968] 115
[6969] <210> 639
[6970] <211> 123
[6971] <212> PRT
[6972] <213> 人工序列
[6973] <220>
[6974] <223> 纳米抗体序列
[6975] <400> 639
[6976] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
[6977] 1 5 10 15
[6978] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asp Tyr Tyr
[6979] 20 25 30
[6980] Ala Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

[6981] 35 40 45

[6982] Ser Cys Ile Thr Ser Ser Asp Ala Ser Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

[6983] 50 55 60

[6984] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

[6985] 65 70 75 80

[6986] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[6987] 85 90 95

[6988] Ala Ala Ala Leu Leu Thr Cys Ser Ser Tyr Tyr Asp Ala Tyr Thr Tyr

[6989] 100 105 110

[6990] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[6991] 115 120

[6992] <210> 640

[6993] <211> 119

[6994] <212> PRT

[6995] <213> 人工序列

[6996] <220>

[6997] <223> 纳米抗体序列

[6998] <400> 640

[6999] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7000] 1 5 10 15

[7001] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly

[7002] 20 25 30

[7003] Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7004] 35 40 45

[7005] Ala Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

[7006] 50 55 60

[7007] Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn

[7008] 65 70 75 80

[7009] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7010] 85 90 95

[7011] Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly

[7012] 100 105 110

[7013] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7014] 115

[7015] <210> 641

[7016] <211> 118

[7017] <212> PRT

[7018] <213> 人工序列

[7019] <220>

[7020] <223> 纳米抗体序列

[7021] <400> 641

[7022] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7023] 1 5 10 15

[7024] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

[7025] 20 25 30

[7026] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7027] 35 40 45

[7028] Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp Gly His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

[7029] 50 55 60

[7030] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Met Tyr

[7031] 65 70 75 80

[7032] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[7033] 85 90 95

[7034] Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[7035] 100 105 110

[7036] Gln Val Thr Val Ser Ser

[7037] 115

[7038] <210> 642

[7039] <211> 118

[7040] <212> PRT

[7041] <213> 人工序列

[7042] <220>

[7043] <223> 纳米抗体序列

[7044] <400> 642

[7045] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7046] 1 5 10 15

[7047] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

[7048] 20 25 30

[7049] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7050] 35 40 45

[7051] Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

[7052] 50 55 60

[7053] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[7054] 65 70 75 80

[7055] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[7056] 85 90 95

[7057] Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[7058] 100 105 110

[7059] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7060] 115
[7061] <210> 643
[7062] <211> 118
[7063] <212> PRT
[7064] <213> 人工序列
[7065] <220>
[7066] <223> 纳米抗体序列
[7067] <400> 643
[7068] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7069] 1 5 10 15
[7070] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr
[7071] 20 25 30
[7072] Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val
[7073] 35 40 45
[7074] Ala Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ile Thr Gly Tyr Val Asp Ser Val
[7075] 50 55 60
[7076] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[7077] 65 70 75 80
[7078] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7079] 85 90 95
[7080] Ala Ala Ala Val Arg Pro Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7081] 100 105 110
[7082] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7083] 115
[7084] <210> 644
[7085] <211> 119
[7086] <212> PRT
[7087] <213> 人工序列
[7088] <220>
[7089] <223> 纳米抗体序列
[7090] <400> 644
[7091] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7092] 1 5 10 15
[7093] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Arg Pro Tyr
[7094] 20 25 30
[7095] Arg Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Phe Val
[7096] 35 40 45
[7097] Thr Leu Ile Ser Trp Ser Ser Gly Arg Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

[7098] 50 55 60

[7099] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr

[7100] 65 70 75 80

[7101] Leu Gln Met Asp Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[7102] 85 90 95

[7103] Ala Val Asp Leu Ser Gly Asp Ala Val Tyr Asp Ser Trp Gly Gln Gly

[7104] 100 105 110

[7105] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7106] 115

[7107] <210> 645

[7108] <211> 123

[7109] <212> PRT

[7110] <213> 人工序列

[7111] <220>

[7112] <223> 纳米抗体序列

[7113] <400> 645

[7114] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[7115] 1 5 10 15

[7116] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Asp Phe Arg Val Lys

[7117] 20 25 30

[7118] Asn Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[7119] 35 40 45

[7120] Ala Thr Ile Thr Val Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

[7121] 50 55 60

[7122] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[7123] 65 70 75 80

[7124] Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

[7125] 85 90 95

[7126] Ala Val Ala Thr Val Thr Asp Tyr Thr Gly Thr Tyr Ser Asp Gly Phe

[7127] 100 105 110

[7128] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7129] 115 120

[7130] <210> 646

[7131] <211> 118

[7132] <212> PRT

[7133] <213> 人工序列

[7134] <220>

[7135] <223> 纳米抗体序列

[7136] <400> 646

[7137] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7138] 1 5 10 15
[7139] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[7140] 20 25 30
[7141] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7142] 35 40 45
[7143] Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[7144] 50 55 60
[7145] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[7146] 65 70 75 80
[7147] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[7148] 85 90 95
[7149] Thr Thr Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7150] 100 105 110
[7151] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7152] 115
[7153] <210> 647
[7154] <211> 118
[7155] <212> PRT
[7156] <213> 人工序列
[7157] <220>
[7158] <223> 纳米抗体序列
[7159] <400> 647
[7160] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7161] 1 5 10 15
[7162] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7163] 20 25 30
[7164] Arg Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[7165] 35 40 45
[7166] Ser Ser Thr Ser Thr Gly Gly Glu Met Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
[7167] 50 55 60
[7168] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu His
[7169] 65 70 75 80
[7170] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[7171] 85 90 95
[7172] Ala Ala Gly Thr Ser Ala Gly His Trp Ser Thr Gly Gly Gln Gly Thr
[7173] 100 105 110
[7174] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7175] 115

[7176] <210> 648
[7177] <211> 123
[7178] <212> PRT
[7179] <213> 人工序列
[7180] <220>
[7181] <223> 纳米抗体序列
[7182] <400> 648
[7183] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7184] 1 5 10 15
[7185] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[7186] 20 25 30
[7187] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[7188] 35 40 45
[7189] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[7190] 50 55 60
[7191] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[7192] 65 70 75 80
[7193] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7194] 85 90 95
[7195] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[7196] 100 105 110
[7197] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7198] 115 120
[7199] <210> 649
[7200] <211> 119
[7201] <212> PRT
[7202] <213> 人工序列
[7203] <220>
[7204] <223> 纳米抗体序列
[7205] <400> 649
[7206] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7207] 1 5 10 15
[7208] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
[7209] 20 25 30
[7210] Lys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ile Val
[7211] 35 40 45
[7212] Ala Arg Ile Ser Thr Asn Gly Pro Thr Ala Tyr Ala Glu Phe Val Lys
[7213] 50 55 60
[7214] Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Glu Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[7215] 65 70 75 80
[7216] Gln Met Asn Ser Leu Asn Ile Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[7217] 85 90 95
[7218] Ala Gly Tyr Asp Ser Leu Phe Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[7219] 100 105 110
[7220] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7221] 115
[7222] <210> 650
[7223] <211> 128
[7224] <212> PRT
[7225] <213> 人工序列
[7226] <220>
[7227] <223> 纳米抗体序列
[7228] <400> 650
[7229] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7230] 1 5 10 15
[7231] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[7232] 20 25 30
[7233] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[7234] 35 40 45
[7235] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[7236] 50 55 60
[7237] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[7238] 65 70 75 80
[7239] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[7240] 85 90 95
[7241] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[7242] 100 105 110
[7243] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7244] 115 120 125
[7245] <210> 651
[7246] <211> 122
[7247] <212> PRT
[7248] <213> 人工序列
[7249] <220>
[7250] <223> 纳米抗体序列
[7251] <400> 651
[7252] Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7253] 1 5 10 15

[7254] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7255] 20 25 30
[7256] Trp Met Tyr Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7257] 35 40 45
[7258] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[7259] 50 55 60
[7260] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
[7261] 65 70 75 80
[7262] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7263] 85 90 95
[7264] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7265] 100 105 110
[7266] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7267] 115 120
[7268] <210> 652
[7269] <211> 122
[7270] <212> PRT
[7271] <213> 人工序列
[7272] <220>
[7273] <223> 纳米抗体序列
[7274] <400> 652
[7275] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7276] 1 5 10 15
[7277] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7278] 20 25 30
[7279] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7280] 35 40 45
[7281] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[7282] 50 55 60
[7283] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
[7284] 65 70 75 80
[7285] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7286] 85 90 95
[7287] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7288] 100 105 110
[7289] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7290] 115 120
[7291] <210> 653
[7292] <211> 122

[7293] <212> PRT
[7294] <213> 人工序列
[7295] <220>
[7296] <223> 纳米抗体序列
[7297] <400> 653
[7298] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7299] 1 5 10 15
[7300] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7301] 20 25 30
[7302] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7303] 35 40 45
[7304] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Arg Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[7305] 50 55 60
[7306] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[7307] 65 70 75 80
[7308] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7309] 85 90 95
[7310] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7311] 100 105 110
[7312] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7313] 115 120
[7314] <210> 654
[7315] <211> 122
[7316] <212> PRT
[7317] <213> 人工序列
[7318] <220>
[7319] <223> 纳米抗体序列
[7320] <400> 654
[7321] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7322] 1 5 10 15
[7323] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[7324] 20 25 30
[7325] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7326] 35 40 45
[7327] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[7328] 50 55 60
[7329] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Tyr
[7330] 65 70 75 80
[7331] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7332] 85 90 95
[7333] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7334] 100 105 110
[7335] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7336] 115 120
[7337] <210> 655
[7338] <211> 122
[7339] <212> PRT
[7340] <213> 人工序列
[7341] <220>
[7342] <223> 纳米抗体序列
[7343] <400> 655
[7344] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7345] 1 5 10 15
[7346] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7347] 20 25 30
[7348] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7349] 35 40 45
[7350] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Glu His Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[7351] 50 55 60
[7352] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[7353] 65 70 75 80
[7354] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7355] 85 90 95
[7356] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7357] 100 105 110
[7358] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7359] 115 120
[7360] <210> 656
[7361] <211> 122
[7362] <212> PRT
[7363] <213> 人工序列
[7364] <220>
[7365] <223> 纳米抗体序列
[7366] <400> 656
[7367] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7368] 1 5 10 15
[7369] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[7370] 20 25 30

[7371] Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[7372] 35 40 45
[7373] Ser Ala Leu Ala Pro Gly Gly Gly Asn Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[7374] 50 55 60
[7375] Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Leu Leu Tyr
[7376] 65 70 75 80
[7377] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7378] 85 90 95
[7379] Ala Lys Asp His Asn Val Gly Tyr Arg Thr Gly Glu Tyr Asp Tyr Gly
[7380] 100 105 110
[7381] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7382] 115 120
[7383] <210> 657
[7384] <211> 115
[7385] <212> PRT
[7386] <213> 人工序列
[7387] <220>
[7388] <223> 纳米抗体序列
[7389] <400> 657
[7390] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7391] 1 5 10 15
[7392] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn
[7393] 20 25 30
[7394] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[7395] 35 40 45
[7396] Ala Ile Ile Ile Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7397] 50 55 60
[7398] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu
[7399] 65 70 75 80
[7400] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[7401] 85 90 95
[7402] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[7403] 100 105 110
[7404] Val Ser Ser
[7405] 115
[7406] <210> 658
[7407] <211> 115
[7408] <212> PRT
[7409] <213> 人工序列

[7410] <220>

[7411] <223> 纳米抗体序列

[7412] <400> 658

[7413] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7414] 1 5 10 15

[7415] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn

[7416] 20 25 30

[7417] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[7418] 35 40 45

[7419] Ala Ile Ile Ala Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7420] 50 55 60

[7421] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu

[7422] 65 70 75 80

[7423] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[7424] 85 90 95

[7425] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr

[7426] 100 105 110

[7427] Val Ser Ser

[7428] 115

[7429] <210> 659

[7430] <211> 115

[7431] <212> PRT

[7432] <213> 人工序列

[7433] <220>

[7434] <223> 纳米抗体序列

[7435] <400> 659

[7436] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7437] 1 5 10 15

[7438] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn

[7439] 20 25 30

[7440] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[7441] 35 40 45

[7442] Ala Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7443] 50 55 60

[7444] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu

[7445] 65 70 75 80

[7446] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[7447] 85 90 95

[7448] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[7449] 100 105 110

[7450] Val Ser Ser

[7451] 115

[7452] <210> 660

[7453] <211> 115

[7454] <212> PRT

[7455] <213> 人工序列

[7456] <220>

[7457] <223> 纳米抗体序列

[7458] <400> 660

[7459] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7460] 1 5 10 15

[7461] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn

[7462] 20 25 30

[7463] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[7464] 35 40 45

[7465] Ala Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[7466] 50 55 60

[7467] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu

[7468] 65 70 75 80

[7469] Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr

[7470] 85 90 95

[7471] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

[7472] 100 105 110

[7473] Val Ser Ser

[7474] 115

[7475] <210> 661

[7476] <211> 115

[7477] <212> PRT

[7478] <213> 人工序列

[7479] <220>

[7480] <223> 纳米抗体序列

[7481] <400> 661

[7482] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[7483] 1 5 10 15

[7484] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn

[7485] 20 25 30

[7486] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[7487] 35 40 45

[7488] Ala Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[7489] 50 55 60
[7490] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu
[7491] 65 70 75 80
[7492] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[7493] 85 90 95
[7494] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[7495] 100 105 110
[7496] Val Ser Ser
[7497] 115
[7498] <210> 662
[7499] <211> 116
[7500] <212> PRT
[7501] <213> 人工序列
[7502] <220>
[7503] <223> 纳米抗体序列
[7504] <400> 662
[7505] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[7506] 1 5 10 15
[7507] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[7508] 20 25 30
[7509] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7510] 35 40 45
[7511] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[7512] 50 55 60
[7513] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[7514] 65 70 75 80
[7515] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7516] 85 90 95
[7517] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[7518] 100 105 110
[7519] Thr Val Ser Ser
[7520] 115
[7521] <210> 663
[7522] <211> 116
[7523] <212> PRT
[7524] <213> 人工序列
[7525] <220>
[7526] <223> 纳米抗体序列

[7527] <400> 663

[7528] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp

[7529] 1 5 10 15

[7530] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn

[7531] 20 25 30

[7532] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7533] 35 40 45

[7534] Ala Gly Ile Arg Trp Thr Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val

[7535] 50 55 60

[7536] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Gly

[7537] 65 70 75 80

[7538] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7539] 85 90 95

[7540] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Ser Gln Val

[7541] 100 105 110

[7542] Thr Val Ser Ser

[7543] 115

[7544] <210> 664

[7545] <211> 122

[7546] <212> PRT

[7547] <213> 人工序列

[7548] <220>

[7549] <223> 纳米抗体序列

[7550] <400> 664

[7551] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7552] 1 5 10 15

[7553] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[7554] 20 25 30

[7555] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[7556] 35 40 45

[7557] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[7558] 50 55 60

[7559] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[7560] 65 70 75 80

[7561] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[7562] 85 90 95

[7563] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[7564] 100 105 110

[7565] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7566] 115 120

[7567] <210> 665

[7568] <211> 122

[7569] <212> PRT

[7570] <213> 人工序列

[7571] <220>

[7572] <223> 纳米抗体序列

[7573] <400> 665

[7574] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7575] 1 5 10 15

[7576] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Met

[7577] 20 25 30

[7578] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[7579] 35 40 45

[7580] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[7581] 50 55 60

[7582] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Glu

[7583] 65 70 75 80

[7584] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[7585] 85 90 95

[7586] Arg Arg Gly Arg Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[7587] 100 105 110

[7588] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7589] 115 120

[7590] <210> 666

[7591] <211> 122

[7592] <212> PRT

[7593] <213> 人工序列

[7594] <220>

[7595] <223> 纳米抗体序列

[7596] <400> 666

[7597] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7598] 1 5 10 15

[7599] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Met

[7600] 20 25 30

[7601] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[7602] 35 40 45

[7603] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[7604] 50 55 60

[7605] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[7606] 65 70 75 80
[7607] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[7608] 85 90 95
[7609] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[7610] 100 105 110
[7611] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7612] 115 120
[7613] <210> 667
[7614] <211> 122
[7615] <212> PRT
[7616] <213> 人工序列
[7617] <220>
[7618] <223> 纳米抗体序列
[7619] <400> 667
[7620] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7621] 1 5 10 15
[7622] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr His Ala Met
[7623] 20 25 30
[7624] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[7625] 35 40 45
[7626] Val Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[7627] 50 55 60
[7628] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[7629] 65 70 75 80
[7630] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[7631] 85 90 95
[7632] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[7633] 100 105 110
[7634] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7635] 115 120
[7636] <210> 668
[7637] <211> 122
[7638] <212> PRT
[7639] <213> 人工序列
[7640] <220>
[7641] <223> 纳米抗体序列
[7642] <400> 668
[7643] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7644] 1 5 10 15

[7645] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[7646] 20 25 30

[7647] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[7648] 35 40 45

[7649] Ile Ser Gly Ser Gly Glu Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[7650] 50 55 60

[7651] Arg Phe Thr Cys Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asp Thr Met Tyr Leu Gln

[7652] 65 70 75 80

[7653] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[7654] 85 90 95

[7655] Arg Arg Gly Leu Tyr Phe Ile Thr Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[7656] 100 105 110

[7657] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7658] 115 120

[7659] <210> 669

[7660] <211> 119

[7661] <212> PRT

[7662] <213> 人工序列

[7663] <220>

[7664] <223> 纳米抗体序列

[7665] <400> 669

[7666] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp

[7667] 1 5 10 15

[7668] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr

[7669] 20 25 30

[7670] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val

[7671] 35 40 45

[7672] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val

[7673] 50 55 60

[7674] Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr

[7675] 65 70 75 80

[7676] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7677] 85 90 95

[7678] Ala Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[7679] 100 105 110

[7680] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7681] 115

[7682] <210> 670

[7683] <211> 118
[7684] <212> PRT
[7685] <213> 人工序列
[7686] <220>
[7687] <223> 纳米抗体序列
[7688] <400> 670
[7689] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7690] 1 5 10 15
[7691] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[7692] 20 25 30
[7693] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[7694] 35 40 45
[7695] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[7696] 50 55 60
[7697] Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[7698] 65 70 75 80
[7699] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
[7700] 85 90 95
[7701] Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7702] 100 105 110
[7703] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7704] 115
[7705] <210> 671
[7706] <211> 119
[7707] <212> PRT
[7708] <213> 人工序列
[7709] <220>
[7710] <223> 纳米抗体序列
[7711] <400> 671
[7712] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[7713] 1 5 10 15
[7714] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[7715] 20 25 30
[7716] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[7717] 35 40 45
[7718] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[7719] 50 55 60
[7720] Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr
[7721] 65 70 75 80

[7722] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7723] 85 90 95
[7724] Ala Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[7725] 100 105 110
[7726] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7727] 115
[7728] <210> 672
[7729] <211> 118
[7730] <212> PRT
[7731] <213> 人工序列
[7732] <220>
[7733] <223> 纳米抗体序列
[7734] <400> 672
[7735] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[7736] 1 5 10 15
[7737] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[7738] 20 25 30
[7739] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[7740] 35 40 45
[7741] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[7742] 50 55 60
[7743] Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[7744] 65 70 75 80
[7745] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
[7746] 85 90 95
[7747] Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7748] 100 105 110
[7749] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7750] 115
[7751] <210> 673
[7752] <211> 118
[7753] <212> PRT
[7754] <213> 人工序列
[7755] <220>
[7756] <223> 纳米抗体序列
[7757] <400> 673
[7758] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[7759] 1 5 10 15
[7760] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr

[7761] 20 25 30
[7762] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Val Val
[7763] 35 40 45
[7764] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Thr Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[7765] 50 55 60
[7766] Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[7767] 65 70 75 80
[7768] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Ala
[7769] 85 90 95
[7770] Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7771] 100 105 110
[7772] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7773] 115
[7774] <210> 674
[7775] <211> 118
[7776] <212> PRT
[7777] <213> 人工序列
[7778] <220>
[7779] <223> 纳米抗体序列
[7780] <400> 674
[7781] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[7782] 1 5 10 15
[7783] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[7784] 20 25 30
[7785] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Leu Ile Leu
[7786] 35 40 45
[7787] Ser Ile Phe Arg Ser Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys
[7788] 50 55 60
[7789] Gly Arg Phe Thr Gly Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
[7790] 65 70 75 80
[7791] Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[7792] 85 90 95
[7793] Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Ile Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[7794] 100 105 110
[7795] Gln Val Thr Val Ser Ser
[7796] 115
[7797] <210> 675
[7798] <211> 119
[7799] <212> PRT

[7800] <213> 人工序列
[7801] <220>
[7802] <223> 纳米抗体序列
[7803] <400> 675
[7804] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[7805] 1 5 10 15
[7806] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[7807] 20 25 30
[7808] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[7809] 35 40 45
[7810] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[7811] 50 55 60
[7812] Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr
[7813] 65 70 75 80
[7814] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7815] 85 90 95
[7816] Ala Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[7817] 100 105 110
[7818] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7819] 115
[7820] <210> 676
[7821] <211> 125
[7822] <212> PRT
[7823] <213> 人工序列
[7824] <220>
[7825] <223> 纳米抗体序列
[7826] <400> 676
[7827] Glu Val Gln Leu Val Lys Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7828] 1 5 10 15
[7829] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[7830] 20 25 30
[7831] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7832] 35 40 45
[7833] Gly Ala Ile Ser Met Ser Gly Glu Asp Thr Ile Tyr Ala Thr Ser Val
[7834] 50 55 60
[7835] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Thr
[7836] 65 70 75 80
[7837] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7838] 85 90 95

[7839] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[7840] 100 105 110
[7841] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7842] 115 120 125
[7843] <210> 677
[7844] <211> 125
[7845] <212> PRT
[7846] <213> 人工序列
[7847] <220>
[7848] <223> 纳米抗体序列
[7849] <400> 677
[7850] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7851] 1 5 10 15
[7852] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[7853] 20 25 30
[7854] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7855] 35 40 45
[7856] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Glu Asp Ala Ala Tyr Ala Thr Ser Val
[7857] 50 55 60
[7858] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[7859] 65 70 75 80
[7860] Leu His Met Thr Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7861] 85 90 95
[7862] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Ile Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[7863] 100 105 110
[7864] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7865] 115 120 125
[7866] <210> 678
[7867] <211> 125
[7868] <212> PRT
[7869] <213> 人工序列
[7870] <220>
[7871] <223> 纳米抗体序列
[7872] <400> 678
[7873] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7874] 1 5 10 15
[7875] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[7876] 20 25 30
[7877] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7878] 35 40 45
[7879] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val
[7880] 50 55 60
[7881] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Val Arg Asp Asp Asp Lys Asn Thr Val Tyr
[7882] 65 70 75 80
[7883] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7884] 85 90 95
[7885] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[7886] 100 105 110
[7887] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7888] 115 120 125
[7889] <210> 679
[7890] <211> 125
[7891] <212> PRT
[7892] <213> 人工序列
[7893] <220>
[7894] <223> 纳米抗体序列
[7895] <400> 679
[7896] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7897] 1 5 10 15
[7898] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[7899] 20 25 30
[7900] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7901] 35 40 45
[7902] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val
[7903] 50 55 60
[7904] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[7905] 65 70 75 80
[7906] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7907] 85 90 95
[7908] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[7909] 100 105 110
[7910] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7911] 115 120 125
[7912] <210> 680
[7913] <211> 125
[7914] <212> PRT
[7915] <213> 人工序列
[7916] <220>

[7917] <223> 纳米抗体序列

[7918] <400> 680

[7919] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7920] 1 5 10 15

[7921] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr

[7922] 20 25 30

[7923] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7924] 35 40 45

[7925] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp Phe Val

[7926] 50 55 60

[7927] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[7928] 65 70 75 80

[7929] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7930] 85 90 95

[7931] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr

[7932] 100 105 110

[7933] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[7934] 115 120 125

[7935] <210> 681

[7936] <211> 125

[7937] <212> PRT

[7938] <213> 人工序列

[7939] <220>

[7940] <223> 纳米抗体序列

[7941] <400> 681

[7942] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly

[7943] 1 5 10 15

[7944] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr

[7945] 20 25 30

[7946] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[7947] 35 40 45

[7948] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val

[7949] 50 55 60

[7950] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[7951] 65 70 75 80

[7952] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[7953] 85 90 95

[7954] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr

[7955] 100 105 110

[7956] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7957] 115 120 125
[7958] <210> 682
[7959] <211> 125
[7960] <212> PRT
[7961] <213> 人工序列
[7962] <220>
[7963] <223> 纳米抗体序列
[7964] <400> 682
[7965] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7966] 1 5 10 15
[7967] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly His Ala Phe Thr Ser Tyr
[7968] 20 25 30
[7969] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7970] 35 40 45
[7971] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ile Tyr Arg Asp Phe Val
[7972] 50 55 60
[7973] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[7974] 65 70 75 80
[7975] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7976] 85 90 95
[7977] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[7978] 100 105 110
[7979] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[7980] 115 120 125
[7981] <210> 683
[7982] <211> 125
[7983] <212> PRT
[7984] <213> 人工序列
[7985] <220>
[7986] <223> 纳米抗体序列
[7987] <400> 683
[7988] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[7989] 1 5 10 15
[7990] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[7991] 20 25 30
[7992] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[7993] 35 40 45
[7994] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val

[7995] 50 55 60

[7996] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[7997] 65 70 75 80

[7998] Leu His Met Thr Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys

[7999] 85 90 95

[8000] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr

[8001] 100 105 110

[8002] Ser Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[8003] 115 120 125

[8004] <210> 684

[8005] <211> 125

[8006] <212> PRT

[8007] <213> 人工序列

[8008] <220>

[8009] <223> 纳米抗体序列

[8010] <400> 684

[8011] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8012] 1 5 10 15

[8013] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Ser Tyr

[8014] 20 25 30

[8015] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[8016] 35 40 45

[8017] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Val Ala Thr Phe Val

[8018] 50 55 60

[8019] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[8020] 65 70 75 80

[8021] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

[8022] 85 90 95

[8023] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr

[8024] 100 105 110

[8025] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[8026] 115 120 125

[8027] <210> 685

[8028] <211> 125

[8029] <212> PRT

[8030] <213> 人工序列

[8031] <220>

[8032] <223> 纳米抗体序列

[8033] <400> 685

[8034] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8035] 1 5 10 15
[8036] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Tyr Ser Tyr
[8037] 20 25 30
[8038] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8039] 35 40 45
[8040] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Val Ala Thr Phe Val
[8041] 50 55 60
[8042] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[8043] 65 70 75 80
[8044] Leu His Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
[8045] 85 90 95
[8046] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[8047] 100 105 110
[8048] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8049] 115 120 125
[8050] <210> 686
[8051] <211> 125
[8052] <212> PRT
[8053] <213> 人工序列
[8054] <220>
[8055] <223> 纳米抗体序列
[8056] <400> 686
[8057] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8058] 1 5 10 15
[8059] Ser Leu Glu Leu Ser Cys Ala Arg Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[8060] 20 25 30
[8061] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8062] 35 40 45
[8063] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val
[8064] 50 55 60
[8065] Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asp Asp Lys Asn Thr Val Tyr
[8066] 65 70 75 80
[8067] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8068] 85 90 95
[8069] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Ser Gly Met Tyr Asp Tyr Ile His Asp Tyr
[8070] 100 105 110
[8071] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8072] 115 120 125

[8073] <210> 687
[8074] <211> 125
[8075] <212> PRT
[8076] <213> 人工序列
[8077] <220>
[8078] <223> 纳米抗体序列
[8079] <400> 687
[8080] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8081] 1 5 10 15
[8082] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Phe Ser Tyr
[8083] 20 25 30
[8084] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8085] 35 40 45
[8086] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ser Ala Tyr Arg Asp Phe Val
[8087] 50 55 60
[8088] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asp Thr Val Tyr
[8089] 65 70 75 80
[8090] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[8091] 85 90 95
[8092] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[8093] 100 105 110
[8094] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8095] 115 120 125
[8096] <210> 688
[8097] <211> 125
[8098] <212> PRT
[8099] <213> 人工序列
[8100] <220>
[8101] <223> 纳米抗体序列
[8102] <400> 688
[8103] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8104] 1 5 10 15
[8105] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr
[8106] 20 25 30
[8107] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8108] 35 40 45
[8109] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Ala Thr Phe Val
[8110] 50 55 60
[8111] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[8112] 65 70 75 80
[8113] Leu His Met Thr Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
[8114] 85 90 95
[8115] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Arg Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[8116] 100 105 110
[8117] Ser Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8118] 115 120 125
[8119] <210> 689
[8120] <211> 125
[8121] <212> PRT
[8122] <213> 人工序列
[8123] <220>
[8124] <223> 纳米抗体序列
[8125] <400> 689
[8126] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8127] 1 5 10 15
[8128] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[8129] 20 25 30
[8130] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8131] 35 40 45
[8132] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val
[8133] 50 55 60
[8134] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[8135] 65 70 75 80
[8136] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8137] 85 90 95
[8138] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[8139] 100 105 110
[8140] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8141] 115 120 125
[8142] <210> 690
[8143] <211> 124
[8144] <212> PRT
[8145] <213> 人工序列
[8146] <220>
[8147] <223> 纳米抗体序列
[8148] <400> 690
[8149] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[8150] 1 5 10 15

[8151] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
[8152] 20 25 30
[8153] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[8154] 35 40 45
[8155] Ser Cys Val Ser Ser Ser Asp Gly Arg Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[8156] 50 55 60
[8157] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[8158] 65 70 75 80
[8159] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8160] 85 90 95
[8161] Ala Thr Val Met Glu Tyr Gly Leu Gly Cys Thr Thr Asp Val Leu Asp
[8162] 100 105 110
[8163] Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[8164] 115 120
[8165] <210> 691
[8166] <211> 118
[8167] <212> PRT
[8168] <213> 人工序列
[8169] <220>
[8170] <223> 纳米抗体序列
[8171] <400> 691
[8172] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8173] 1 5 10 15
[8174] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Val Phe
[8175] 20 25 30
[8176] Ala Met Arg Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8177] 35 40 45
[8178] Ala Gly Ile Ser Trp Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[8179] 50 55 60
[8180] Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[8181] 65 70 75 80
[8182] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8183] 85 90 95
[8184] Ala Val Asp Val Gly Gly Gly Ser Asp Arg Tyr Leu Gly Gln Gly Thr
[8185] 100 105 110
[8186] Gln Val Thr Val Ser Ser
[8187] 115
[8188] <210> 692
[8189] <211> 118

[8190] <212> PRT
[8191] <213> 人工序列
[8192] <220>
[8193] <223> 纳米抗体序列
[8194] <400> 692
[8195] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8196] 1 5 10 15
[8197] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Val Phe
[8198] 20 25 30
[8199] Ala Met Arg Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8200] 35 40 45
[8201] Ala Gly Ile Ser Trp Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[8202] 50 55 60
[8203] Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[8204] 65 70 75 80
[8205] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8206] 85 90 95
[8207] Ala Val Asp Val Gly Gly Gly Ser Asp Arg Tyr Leu Gly Gln Gly Thr
[8208] 100 105 110
[8209] Gln Val Thr Val Ser Ser
[8210] 115
[8211] <210> 693
[8212] <211> 118
[8213] <212> PRT
[8214] <213> 人工序列
[8215] <220>
[8216] <223> 纳米抗体序列
[8217] <400> 693
[8218] Glu Val Gln Leu Val Lys Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[8219] 1 5 10 15
[8220] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Leu Phe
[8221] 20 25 30
[8222] Ala Met Gly Trp Phe Arg Glu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[8223] 35 40 45
[8224] Ala Ala Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[8225] 50 55 60
[8226] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Val His
[8227] 65 70 75 80
[8228] Leu Gln Ser Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[8229] 85 90 95

[8230] Tyr Ala Asp Val Gln Gly Gly Leu His Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[8231] 100 105 110

[8232] Gln Val Thr Val Ser Ser

[8233] 115

[8234] <210> 694

[8235] <211> 138

[8236] <212> PRT

[8237] <213> 人工序列

[8238] <220>

[8239] <223> Human IL-17A-6His

[8240] <400> 694

[8241] Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys

[8242] 1 5 10 15

[8243] Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn

[8244] 20 25 30

[8245] Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr

[8246] 35 40 45

[8247] Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser

[8248] 50 55 60

[8249] Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp

[8250] 65 70 75 80

[8251] Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile

[8252] 85 90 95

[8253] Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu

[8254] 100 105 110

[8255] Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val

[8256] 115 120 125

[8257] His His Val Ala His His His His His His

[8258] 130 135

[8259] <210> 695

[8260] <211> 139

[8261] <212> PRT

[8262] <213> 人工序列

[8263] <220>

[8264] <223> Human IL-17F-6His

[8265] <400> 695

[8266] Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser

[8267] 1 5 10 15

[8268] Cys Pro Pro Val Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Asp Ile Gly Ile Ile
[8269] 20 25 30
[8270] Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser
[8271] 35 40 45
[8272] Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro
[8273] 50 55 60
[8274] Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala
[8275] 65 70 75 80
[8276] Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
[8277] 85 90 95
[8278] Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln
[8279] 100 105 110
[8280] Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val
[8281] 115 120 125
[8282] Ile His His Val Gln His His His His His His
[8283] 130 135
[8284] <210> 696
[8285] <211> 138
[8286] <212> PRT
[8287] <213> 人工序列
[8288] <220>
[8289] <223> Cynomolgus IL-17A-6His
[8290] <400> 696
[8291] Gly Ile Ala Ile Pro Arg Asn Ser Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
[8292] 1 5 10 15
[8293] Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
[8294] 20 25 30
[8295] Thr Ser Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
[8296] 35 40 45
[8297] Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
[8298] 50 55 60
[8299] Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Val Lys Ala Asp
[8300] 65 70 75 80
[8301] Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
[8302] 85 90 95
[8303] Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Arg His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
[8304] 100 105 110
[8305] Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
[8306] 115 120 125

[8307] His His Val Ala His His His His His His
[8308] 130 135
[8309] <210> 697
[8310] <211> 139
[8311] <212> PRT
[8312] <213> 人工序列
[8313] <220>
[8314] <223> Cynomolgus IL-17F-6His
[8315] <400> 697
[8316] Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser
[8317] 1 5 10 15
[8318] Cys Pro Pro Val Pro Glu Gly Ser Met Lys Leu Asp Thr Gly Ile Ile
[8319] 20 25 30
[8320] Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser
[8321] 35 40 45
[8322] Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro
[8323] 50 55 60
[8324] Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Lys His Leu Gly Cys Ile Asn Ala
[8325] 65 70 75 80
[8326] Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
[8327] 85 90 95
[8328] Thr Leu Val Leu Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln
[8329] 100 105 110
[8330] Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val
[8331] 115 120 125
[8332] Ile His His Val Gln His His His His His His
[8333] 130 135
[8334] <210> 698
[8335] <211> 133
[8336] <212> PRT
[8337] <213> 人工序列
[8338] <220>
[8339] <223> Marmoset IL-17A-6His
[8340] <400> 698
[8341] Ser Pro Gln Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ala Glu Asp Lys Asn Phe Pro
[8342] 1 5 10 15
[8343] Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile Arg Asn Arg Asn Thr Asn Ser
[8344] 20 25 30
[8345] Lys Arg Ala Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Ser Ser Pro Trp Asn Leu

[8346] 35 40 45
[8347] His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala
[8348] 50 55 60
[8349] Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Val Asp Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr
[8350] 65 70 75 80
[8351] His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg
[8352] 85 90 95
[8353] Glu Pro Arg His Cys Thr Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Met Leu Val
[8354] 100 105 110
[8355] Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val Arg His Val Ala His
[8356] 115 120 125
[8357] His His His His His
[8358] 130
[8359] <210> 699
[8360] <211> 138
[8361] <212> PRT
[8362] <213> 人工序列
[8363] <220>
[8364] <223> Marmoset IL-17F-6His
[8365] <400> 699
[8366] Gln Arg Val Pro Lys Glu Gly Gln Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser
[8367] 1 5 10 15
[8368] Cys Pro Ser Val Pro Glu Gly Ser Leu Lys Leu Asp Leu Gly Ile Ile
[8369] 20 25 30
[8370] Asn Ala Asn Gln Arg Val Pro Leu Ser Arg Asn Ile Glu Arg Arg Ser
[8371] 35 40 45
[8372] Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro
[8373] 50 55 60
[8374] Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg His Leu Gly Cys Val Asn Ala
[8375] 65 70 75 80
[8376] Gln Gly Lys Glu Asp Ile Phe Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
[8377] 85 90 95
[8378] Thr Leu Val Leu Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln
[8379] 100 105 110
[8380] Leu Glu Lys Leu Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Lys Pro Leu
[8381] 115 120 125
[8382] Ile His His Val His His His His His His
[8383] 130 135
[8384] <210> 700

[8385] <211> 140
[8386] <212> PRT
[8387] <213> 人工序列
[8388] <220>
[8389] <223> Guinea pig IL-17A-6His
[8390] <400> 700
[8391] Gly Ile Pro Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Thr Ala Thr Glu Gly
[8392] 1 5 10 15
[8393] Lys Asn Phe Leu Gln Asn Val Lys Leu Asn Leu Ser Ile Phe Asn Pro
[8394] 20 25 30
[8395] Leu Thr Gln Asn Val Asn Ser Arg Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Lys Arg
[8396] 35 40 45
[8397] Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His Arg Asn Glu Asn Pro Asn Arg Tyr
[8398] 50 55 60
[8399] Pro Pro Val Ile Trp Glu Ala Glu Cys Arg Tyr Ser Gly Cys Val Asn
[8400] 65 70 75 80
[8401] Ala Ala Gly Lys Glu Asp His His Val Ser Ser Val Pro Ile Gln Gln
[8402] 85 90 95
[8403] Glu Ile Leu Val Leu Gln Arg Glu Pro Gln Asn Cys Pro Leu Ser Phe
[8404] 100 105 110
[8405] Arg Leu Glu Lys Met Lys Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro
[8406] 115 120 125
[8407] Ile Val Arg His Val Gly His His His His His His
[8408] 130 135 140
[8409] <210> 701
[8410] <211> 139
[8411] <212> PRT
[8412] <213> 人工序列
[8413] <220>
[8414] <223> Rat IL-17F-6His
[8415] <400> 701
[8416] Arg Arg Asn Pro Lys Val Gly Leu Ser Ala Leu Gln Lys Ala Gly Asn
[8417] 1 5 10 15
[8418] Cys Pro Pro Leu Glu Asp Asn Ser Val Arg Val Asp Ile Arg Ile Phe
[8419] 20 25 30
[8420] Asn Gln Asn Gln Gly Ile Ser Val Pro Arg Asp Phe Gln Asn Arg Ser
[8421] 35 40 45
[8422] Ser Ser Pro Trp Asp Tyr Asn Ile Thr Arg Asp Pro Asp Arg Phe Pro
[8423] 50 55 60

[8424] Ser Glu Ile Ala Glu Ala Gln Cys Arg His Ser Gly Cys Ile Asn Ala
[8425] 65 70 75 80
[8426] Gln Gly Gln Glu Asp Gly Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
[8427] 85 90 95
[8428] Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Gln Gly Cys Ser Asn Ser Phe Arg
[8429] 100 105 110
[8430] Leu Glu Lys Met Leu Ile Lys Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile
[8431] 115 120 125
[8432] Val His His Ala Ala His His His His His His
[8433] 130 135
[8434] <210> 702
[8435] <211> 138
[8436] <212> PRT
[8437] <213> 人工序列
[8438] <220>
[8439] <223> Mouse IL-17A-6His
[8440] <400> 702
[8441] Ala Ile Ile Pro Gln Ser Ser Ala Cys Pro Asn Thr Glu Ala Lys Asp
[8442] 1 5 10 15
[8443] Phe Leu Gln Asn Val Lys Val Asn Leu Lys Val Phe Asn Ser Leu Gly
[8444] 20 25 30
[8445] Ala Lys Val Ser Ser Arg Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr
[8446] 35 40 45
[8447] Ser Pro Trp Thr Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser
[8448] 50 55 60
[8449] Val Ile Trp Glu Ala Gln Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu
[8450] 65 70 75 80
[8451] Gly Lys Leu Asp His His Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile
[8452] 85 90 95
[8453] Leu Val Leu Lys Arg Glu Pro Glu Ser Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val
[8454] 100 105 110
[8455] Glu Lys Met Leu Val Gly Val Gly Cys Thr Cys Val Ala Ser Ile Val
[8456] 115 120 125
[8457] Arg Gln Ala Ala His His His His His His
[8458] 130 135
[8459] <210> 703
[8460] <211> 139
[8461] <212> PRT
[8462] <213> 人工序列

[8463] <220>
[8464] <223> Mouse IL-17F-6His
[8465] <400> 703
[8466] Arg Lys Asn Pro Lys Ala Gly Val Pro Ala Leu Gln Lys Ala Gly Asn
[8467] 1 5 10 15
[8468] Cys Pro Pro Leu Glu Asp Asn Thr Val Arg Val Asp Ile Arg Ile Phe
[8469] 20 25 30
[8470] Asn Gln Asn Gln Gly Ile Ser Val Pro Arg Glu Phe Gln Asn Arg Ser
[8471] 35 40 45
[8472] Ser Ser Pro Trp Asp Tyr Asn Ile Thr Arg Asp Pro His Arg Phe Pro
[8473] 50 55 60
[8474] Ser Glu Ile Ala Glu Ala Gln Cys Arg His Ser Gly Cys Ile Asn Ala
[8475] 65 70 75 80
[8476] Gln Gly Gln Glu Asp Ser Thr Met Asn Ser Val Ala Ile Gln Gln Glu
[8477] 85 90 95
[8478] Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Gln Gly Cys Ser Asn Ser Phe Arg
[8479] 100 105 110
[8480] Leu Glu Lys Met Leu Leu Lys Val Gly Cys Thr Cys Val Lys Pro Ile
[8481] 115 120 125
[8482] Val His Gln Ala Ala His His His His His His
[8483] 130 135
[8484] <210> 704
[8485] <211> 215
[8486] <212> PRT
[8487] <213> 人工序列
[8488] <220>
[8489] <223> Fab01-6His, light chain
[8490] <400> 704
[8491] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8492] 1 5 10 15
[8493] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[8494] 20 25 30
[8495] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[8496] 35 40 45
[8497] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[8498] 50 55 60
[8499] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[8500] 65 70 75 80
[8501] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

[8502] 85 90 95
[8503] Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[8504] 100 105 110
[8505] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[8506] 115 120 125
[8507] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[8508] 130 135 140
[8509] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[8510] 145 150 155 160
[8511] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[8512] 165 170 175
[8513] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[8514] 180 185 190
[8515] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[8516] 195 200 205
[8517] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8518] 210 215
[8519] <210> 705
[8520] <211> 239
[8521] <212> PRT
[8522] <213> 人工序列
[8523] <220>
[8524] <223> Fab01-6His, heavy chain
[8525] <400> 705
[8526] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[8527] 1 5 10 15
[8528] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[8529] 20 25 30
[8530] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[8531] 35 40 45
[8532] Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
[8533] 50 55 60
[8534] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[8535] 65 70 75 80
[8536] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8537] 85 90 95
[8538] Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
[8539] 100 105 110
[8540] Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

[8541] 115 120 125
[8542] Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
[8543] 130 135 140
[8544] Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
[8545] 145 150 155 160
[8546] Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
[8547] 165 170 175
[8548] Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
[8549] 180 185 190
[8550] Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
[8551] 195 200 205
[8552] Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
[8553] 210 215 220
[8554] Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His His His His His His
[8555] 225 230 235
[8556] <210> 706
[8557] <211> 215
[8558] <212> PRT
[8559] <213> 人工序列
[8560] <220>
[8561] <223> mAb02, light chain
[8562] <400> 706
[8563] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8564] 1 5 10 15
[8565] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[8566] 20 25 30
[8567] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[8568] 35 40 45
[8569] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[8570] 50 55 60
[8571] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[8572] 65 70 75 80
[8573] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[8574] 85 90 95
[8575] Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[8576] 100 105 110
[8577] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[8578] 115 120 125
[8579] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

[8580] 130 135 140
[8581] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[8582] 145 150 155 160
[8583] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[8584] 165 170 175
[8585] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[8586] 180 185 190
[8587] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[8588] 195 200 205
[8589] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8590] 210 215
[8591] <210> 707
[8592] <211> 457
[8593] <212> PRT
[8594] <213> 人工序列
[8595] <220>
[8596] <223> mAb02, heavy chain
[8597] <400> 707
[8598] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[8599] 1 5 10 15
[8600] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[8601] 20 25 30
[8602] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[8603] 35 40 45
[8604] Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
[8605] 50 55 60
[8606] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[8607] 65 70 75 80
[8608] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8609] 85 90 95
[8610] Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
[8611] 100 105 110
[8612] Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
[8613] 115 120 125
[8614] Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
[8615] 130 135 140
[8616] Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
[8617] 145 150 155 160
[8618] Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

[8619] 165 170 175
[8620] Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
[8621] 180 185 190
[8622] Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
[8623] 195 200 205
[8624] Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
[8625] 210 215 220
[8626] Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[8627] 225 230 235 240
[8628] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[8629] 245 250 255
[8630] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[8631] 260 265 270
[8632] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[8633] 275 280 285
[8634] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[8635] 290 295 300
[8636] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[8637] 305 310 315 320
[8638] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[8639] 325 330 335
[8640] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[8641] 340 345 350
[8642] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[8643] 355 360 365
[8644] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[8645] 370 375 380
[8646] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[8647] 385 390 395 400
[8648] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[8649] 405 410 415
[8650] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[8651] 420 425 430
[8652] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[8653] 435 440 445
[8654] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8655] 450 455
[8656] <210> 708
[8657] <211> 524

[8658] <212> PRT

[8659] <213> 人工序列

[8660] <220>

[8661] <223> Human IL-17RA-Fc

[8662] <400> 708

[8663] Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu

[8664] 1 5 10 15

[8665] Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His

[8666] 20 25 30

[8667] Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu

[8668] 35 40 45

[8669] His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile

[8670] 50 55 60

[8671] Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala

[8672] 65 70 75 80

[8673] Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg

[8674] 85 90 95

[8675] Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe

[8676] 100 105 110

[8677] Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr

[8678] 115 120 125

[8679] Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln

[8680] 130 135 140

[8681] Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val

[8682] 145 150 155 160

[8683] Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr

[8684] 165 170 175

[8685] Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp

[8686] 180 185 190

[8687] Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met

[8688] 195 200 205

[8689] Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg

[8690] 210 215 220

[8691] Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn

[8692] 225 230 235 240

[8693] Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser

[8694] 245 250 255

[8695] Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro

[8696] 260 265 270

[8697] Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
[8698] 275 280 285
[8699] Gly Ser Ser Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
[8700] 290 295 300
[8701] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[8702] 305 310 315 320
[8703] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[8704] 325 330 335
[8705] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[8706] 340 345 350
[8707] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[8708] 355 360 365
[8709] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[8710] 370 375 380
[8711] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[8712] 385 390 395 400
[8713] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[8714] 405 410 415
[8715] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
[8716] 420 425 430
[8717] Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[8718] 435 440 445
[8719] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[8720] 450 455 460
[8721] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[8722] 465 470 475 480
[8723] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
[8724] 485 490 495
[8725] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[8726] 500 505 510
[8727] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8728] 515 520
[8729] <210> 709
[8730] <211> 683
[8731] <212> PRT
[8732] <213> 人工序列
[8733] <220>
[8734] <223> Human IL-17RC-Fc
[8735] <400> 709

[8736] Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys Ser Pro Gly
[8737] 1 5 10 15
[8738] Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp
[8739] 20 25 30
[8740] Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr
[8741] 35 40 45
[8742] Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu
[8743] 50 55 60
[8744] Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu
[8745] 65 70 75 80
[8746] Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Leu Gly Val Glu Glu Pro
[8747] 85 90 95
[8748] Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr
[8749] 100 105 110
[8750] Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu
[8751] 115 120 125
[8752] Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu
[8753] 130 135 140
[8754] Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg
[8755] 145 150 155 160
[8756] Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Asp Cys Arg Gly
[8757] 165 170 175
[8758] Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala Leu Pro Trp Leu
[8759] 180 185 190
[8760] Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser
[8761] 195 200 205
[8762] Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly
[8763] 210 215 220
[8764] Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile
[8765] 225 230 235 240
[8766] Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp
[8767] 245 250 255
[8768] Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu
[8769] 260 265 270
[8770] Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu
[8771] 275 280 285
[8772] Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala
[8773] 290 295 300
[8774] Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro

[8775] 305 310 315 320
[8776] Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu
[8777] 325 330 335
[8778] Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn
[8779] 340 345 350
[8780] Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu
[8781] 355 360 365
[8782] Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln
[8783] 370 375 380
[8784] Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu
[8785] 385 390 395 400
[8786] Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu
[8787] 405 410 415
[8788] Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu
[8789] 420 425 430
[8790] Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg Gly
[8791] 435 440 445
[8792] Ser Ser Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[8793] 450 455 460
[8794] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[8795] 465 470 475 480
[8796] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[8797] 485 490 495
[8798] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[8799] 500 505 510
[8800] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[8801] 515 520 525
[8802] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[8803] 530 535 540
[8804] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[8805] 545 550 555 560
[8806] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[8807] 565 570 575
[8808] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[8809] 580 585 590
[8810] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[8811] 595 600 605
[8812] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[8813] 610 615 620

[8814] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[8815] 625 630 635 640
[8816] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[8817] 645 650 655
[8818] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[8819] 660 665 670
[8820] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8821] 675 680
[8822] <210> 710
[8823] <211> 380
[8824] <212> PRT
[8825] <213> 人工序列
[8826] <220>
[8827] <223> 纳米抗体序列
[8828] <400> 710
[8829] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8830] 1 5 10 15
[8831] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[8832] 20 25 30
[8833] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[8834] 35 40 45
[8835] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8836] 50 55 60
[8837] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8838] 65 70 75 80
[8839] Glu Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[8840] 85 90 95
[8841] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[8842] 100 105 110
[8843] His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[8844] 115 120 125
[8845] Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[8846] 130 135 140
[8847] Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[8848] 145 150 155 160
[8849] Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[8850] 165 170 175
[8851] Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
[8852] 180 185 190

[8853] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[8854] 195 200 205
[8855] Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
[8856] 210 215 220
[8857] Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
[8858] 225 230 235 240
[8859] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[8860] 245 250 255
[8861] Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly
[8862] 260 265 270
[8863] Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
[8864] 275 280 285
[8865] Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
[8866] 290 295 300
[8867] Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser
[8868] 305 310 315 320
[8869] Glu Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu
[8870] 325 330 335
[8871] Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[8872] 340 345 350
[8873] Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu
[8874] 355 360 365
[8875] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[8876] 370 375 380
[8877] <210> 711
[8878] <211> 380
[8879] <212> PRT
[8880] <213> 人工序列
[8881] <220>
[8882] <223> 纳米抗体序列
[8883] <400> 711
[8884] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8885] 1 5 10 15
[8886] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[8887] 20 25 30
[8888] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[8889] 35 40 45
[8890] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[8891] 50 55 60

[8892] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[8893] 65 70 75 80
[8894] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8895] 85 90 95
[8896] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[8897] 100 105 110
[8898] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8899] 115 120 125
[8900] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[8901] 130 135 140
[8902] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[8903] 145 150 155 160
[8904] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[8905] 165 170 175
[8906] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[8907] 180 185 190
[8908] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[8909] 195 200 205
[8910] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[8911] 210 215 220
[8912] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[8913] 225 230 235 240
[8914] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[8915] 245 250 255
[8916] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8917] 260 265 270
[8918] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[8919] 275 280 285
[8920] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[8921] 290 295 300
[8922] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[8923] 305 310 315 320
[8924] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[8925] 325 330 335
[8926] Glu Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[8927] 340 345 350
[8928] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[8929] 355 360 365
[8930] His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[8931] 370 375 380

[8932] <210> 712

[8933] <211> 407

[8934] <212> PRT

[8935] <213> 人工序列

[8936] <220>

[8937] <223> 纳米抗体序列

[8938] <400> 712

[8939] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

[8940] 1 5 10 15

[8941] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Asp Ser Glu Arg Ser Phe Ser Phe Asn

[8942] 20 25 30

[8943] Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[8944] 35 40 45

[8945] Ala Ala Ile Ser Ala Thr Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[8946] 50 55 60

[8947] Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[8948] 65 70 75 80

[8949] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[8950] 85 90 95

[8951] Gly Ala Arg Val Asn Phe Asp Gly Thr Val Ser Tyr Thr Asn Asp Tyr

[8952] 100 105 110

[8953] Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

[8954] 115 120 125

[8955] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

[8956] 130 135 140

[8957] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[8958] 145 150 155 160

[8959] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[8960] 165 170 175

[8961] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[8962] 180 185 190

[8963] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

[8964] 195 200 205

[8965] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[8966] 210 215 220

[8967] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr

[8968] 225 230 235 240

[8969] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[8970] 245 250 255
[8971] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[8972] 260 265 270
[8973] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[8974] 275 280 285
[8975] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[8976] 290 295 300
[8977] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[8978] 305 310 315 320
[8979] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[8980] 325 330 335
[8981] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[8982] 340 345 350
[8983] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[8984] 355 360 365
[8985] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[8986] 370 375 380
[8987] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[8988] 385 390 395 400
[8989] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[8990] 405
[8991] <210> 713
[8992] <211> 409
[8993] <212> PRT
[8994] <213> 人工序列
[8995] <220>
[8996] <223> 纳米抗体序列
[8997] <400> 713
[8998] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[8999] 1 5 10 15
[9000] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[9001] 20 25 30
[9002] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val
[9003] 35 40 45
[9004] Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[9005] 50 55 60
[9006] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[9007] 65 70 75 80
[9008] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[9009] 85 90 95

[9010] Ala Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Thr Gln Leu Asn Tyr Cys Tyr

[9011] 100 105 110

[9012] Asp Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly

[9013] 115 120 125

[9014] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[9015] 130 135 140

[9016] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[9017] 145 150 155 160

[9018] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

[9019] 165 170 175

[9020] Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser

[9021] 180 185 190

[9022] Ser Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

[9023] 195 200 205

[9024] Phe Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val

[9025] 210 215 220

[9026] Ser Glu Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr

[9027] 225 230 235 240

[9028] Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[9029] 245 250 255

[9030] Tyr Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser

[9031] 260 265 270

[9032] Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

[9033] 275 280 285

[9034] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

[9035] 290 295 300

[9036] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[9037] 305 310 315 320

[9038] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

[9039] 325 330 335

[9040] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

[9041] 340 345 350

[9042] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[9043] 355 360 365

[9044] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[9045] 370 375 380

[9046] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

[9047] 385 390 395 400

[9048] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9049] 405
[9050] <210> 714
[9051] <211> 394
[9052] <212> PRT
[9053] <213> 人工序列
[9054] <220>
[9055] <223> 纳米抗体序列
[9056] <400> 714
[9057] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[9058] 1 5 10 15
[9059] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Gly Tyr Tyr
[9060] 20 25 30
[9061] Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[9062] 35 40 45
[9063] Ser Cys Asp Ser Ser Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val
[9064] 50 55 60
[9065] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr
[9066] 65 70 75 80
[9067] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9068] 85 90 95
[9069] Ala Thr Cys Thr Asp Trp Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[9070] 100 105 110
[9071] Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9072] 115 120 125
[9073] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[9074] 130 135 140
[9075] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
[9076] 145 150 155 160
[9077] Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala
[9078] 165 170 175
[9079] Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala
[9080] 180 185 190
[9081] Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val Ala Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly
[9082] 195 200 205
[9083] Ile Thr Gly Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
[9084] 210 215 220
[9085] Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
[9086] 225 230 235 240

[9087] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Val Arg Pro Gly Asp
[9088] 245 250 255
[9089] Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[9090] 260 265 270
[9091] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[9092] 275 280 285
[9093] Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[9094] 290 295 300
[9095] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[9096] 305 310 315 320
[9097] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
[9098] 325 330 335
[9099] Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[9100] 340 345 350
[9101] Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
[9102] 355 360 365
[9103] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
[9104] 370 375 380
[9105] Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9106] 385 390
[9107] <210> 715
[9108] <211> 406
[9109] <212> PRT
[9110] <213> 人工序列
[9111] <220>
[9112] <223> 纳米抗体序列
[9113] <400> 715
[9114] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9115] 1 5 10 15
[9116] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[9117] 20 25 30
[9118] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[9119] 35 40 45
[9120] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[9121] 50 55 60
[9122] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[9123] 65 70 75 80
[9124] Glu Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[9125] 85 90 95

[9126] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[9127] 100 105 110
[9128] His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[9129] 115 120 125
[9130] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9131] 130 135 140
[9132] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[9133] 145 150 155 160
[9134] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser
[9135] 165 170 175
[9136] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[9137] 180 185 190
[9138] Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly
[9139] 195 200 205
[9140] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys
[9141] 210 215 220
[9142] Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[9143] 225 230 235 240
[9144] Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[9145] 245 250 255
[9146] Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp
[9147] 260 265 270
[9148] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9149] 275 280 285
[9150] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[9151] 290 295 300
[9152] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[9153] 305 310 315 320
[9154] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[9155] 325 330 335
[9156] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[9157] 340 345 350
[9158] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[9159] 355 360 365
[9160] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[9161] 370 375 380
[9162] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[9163] 385 390 395 400
[9164] Leu Val Thr Val Ser Ser

[9165] 405

[9166] <210> 716

[9167] <211> 394

[9168] <212> PRT

[9169] <213> 人工序列

[9170] <220>

[9171] <223> 纳米抗体序列

[9172] <400> 716

[9173] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[9174] 1 5 10 15

[9175] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Asp Ser Val Phe Thr Ala Lys

[9176] 20 25 30

[9177] Ala Val Gly Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Leu Gln Arg Glu Trp Val

[9178] 35 40 45

[9179] Ala Ile Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ser Val

[9180] 50 55 60

[9181] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Val Asp Lys Val Lys Asn Thr Val Thr

[9182] 65 70 75 80

[9183] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[9184] 85 90 95

[9185] Tyr Ala Gln Trp Met Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[9186] 100 105 110

[9187] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[9188] 115 120 125

[9189] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

[9190] 130 135 140

[9191] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[9192] 145 150 155 160

[9193] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser

[9194] 165 170 175

[9195] Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro

[9196] 180 185 190

[9197] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile

[9198] 195 200 205

[9199] Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp

[9200] 210 215 220

[9201] Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu

[9202] 225 230 235 240

[9203] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn

[9204] 245 250 255
[9205] Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[9206] 260 265 270
[9207] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[9208] 275 280 285
[9209] Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[9210] 290 295 300
[9211] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[9212] 305 310 315 320
[9213] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
[9214] 325 330 335
[9215] Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[9216] 340 345 350
[9217] Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
[9218] 355 360 365
[9219] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
[9220] 370 375 380
[9221] Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9222] 385 390
[9223] <210> 717
[9224] <211> 393
[9225] <212> PRT
[9226] <213> 人工序列
[9227] <220>
[9228] <223> 纳米抗体序列
[9229] <400> 717
[9230] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9231] 1 5 10 15
[9232] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Asp Ser Val Phe Thr Ala Lys
[9233] 20 25 30
[9234] Ala Val Gly Trp Tyr Arg Gln Pro Pro Gly Leu Gln Arg Glu Trp Val
[9235] 35 40 45
[9236] Ala Ile Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ser Val
[9237] 50 55 60
[9238] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Val Asp Lys Val Lys Asn Thr Val Thr
[9239] 65 70 75 80
[9240] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9241] 85 90 95
[9242] Tyr Ala Gln Trp Met Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[9243] 100 105 110
[9244] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[9245] 115 120 125
[9246] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[9247] 130 135 140
[9248] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[9249] 145 150 155 160
[9250] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala
[9251] 165 170 175
[9252] Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
[9253] 180 185 190
[9254] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His
[9255] 195 200 205
[9256] Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[9257] 210 215 220
[9258] Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu
[9259] 225 230 235 240
[9260] Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp
[9261] 245 250 255
[9262] Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[9263] 260 265 270
[9264] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[9265] 275 280 285
[9266] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[9267] 290 295 300
[9268] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
[9269] 305 310 315 320
[9270] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
[9271] 325 330 335
[9272] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[9273] 340 345 350
[9274] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[9275] 355 360 365
[9276] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
[9277] 370 375 380
[9278] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9279] 385 390
[9280] <210> 718
[9281] <211> 400

[9282] <212> PRT

[9283] <213> 人工序列

[9284] <220>

[9285] <223> 纳米抗体序列

[9286] <400> 718

[9287] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

[9288] 1 5 10 15

[9289] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asp Tyr Tyr

[9290] 20 25 30

[9291] Ala Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

[9292] 35 40 45

[9293] Ser Cys Ile Thr Ser Ser Asp Ala Ser Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

[9294] 50 55 60

[9295] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

[9296] 65 70 75 80

[9297] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

[9298] 85 90 95

[9299] Ala Ala Ala Leu Leu Thr Cys Ser Ser Tyr Tyr Asp Ala Tyr Thr Tyr

[9300] 100 105 110

[9301] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[9302] 115 120 125

[9303] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[9304] 130 135 140

[9305] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

[9306] 145 150 155 160

[9307] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu

[9308] 165 170 175

[9309] Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Thr

[9310] 180 185 190

[9311] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val

[9312] 195 200 205

[9313] Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly

[9314] 210 215 220

[9315] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

[9316] 225 230 235 240

[9317] Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr

[9318] 245 250 255

[9319] Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

[9320] 260 265 270

[9321] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[9322] 275 280 285
[9323] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[9324] 290 295 300
[9325] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[9326] 305 310 315 320
[9327] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[9328] 325 330 335
[9329] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[9330] 340 345 350
[9331] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[9332] 355 360 365
[9333] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[9334] 370 375 380
[9335] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9336] 385 390 395 400
[9337] <210> 719
[9338] <211> 394
[9339] <212> PRT
[9340] <213> 人工序列
[9341] <220>
[9342] <223> 纳米抗体序列
[9343] <400> 719
[9344] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9345] 1 5 10 15
[9346] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly
[9347] 20 25 30
[9348] Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[9349] 35 40 45
[9350] Ala Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[9351] 50 55 60
[9352] Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn
[9353] 65 70 75 80
[9354] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9355] 85 90 95
[9356] Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly
[9357] 100 105 110
[9358] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[9359] 115 120 125

[9360] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9361] 130 135 140
[9362] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
[9363] 145 150 155 160
[9364] Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
[9365] 165 170 175
[9366] Ala Ala Ser Asp Ser Val Phe Thr Ala Lys Ala Val Gly Trp Tyr Arg
[9367] 180 185 190
[9368] Gln Pro Pro Gly Leu Gln Arg Glu Trp Val Ala Ile Ile Thr Ser Gly
[9369] 195 200 205
[9370] Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val
[9371] 210 215 220
[9372] Ser Val Asp Lys Val Lys Asn Thr Val Thr Leu Gln Met Asn Ser Leu
[9373] 225 230 235 240
[9374] Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala Gln Trp Met Gly
[9375] 245 250 255
[9376] Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[9377] 260 265 270
[9378] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[9379] 275 280 285
[9380] Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[9381] 290 295 300
[9382] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[9383] 305 310 315 320
[9384] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
[9385] 325 330 335
[9386] Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[9387] 340 345 350
[9388] Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
[9389] 355 360 365
[9390] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
[9391] 370 375 380
[9392] Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9393] 385 390
[9394] <210> 720
[9395] <211> 394
[9396] <212> PRT
[9397] <213> 人工序列
[9398] <220>

[9399] <223> 纳米抗体序列

[9400] <400> 720

[9401] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[9402] 1 5 10 15

[9403] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr

[9404] 20 25 30

[9405] Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val

[9406] 35 40 45

[9407] Ala Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ile Thr Gly Tyr Val Asp Ser Val

[9408] 50 55 60

[9409] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

[9410] 65 70 75 80

[9411] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[9412] 85 90 95

[9413] Ala Ala Ala Val Arg Pro Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[9414] 100 105 110

[9415] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[9416] 115 120 125

[9417] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[9418] 130 135 140

[9419] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[9420] 145 150 155 160

[9421] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

[9422] 165 170 175

[9423] Ala Ser Gly Phe Thr Leu Gly Tyr Tyr Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln

[9424] 180 185 190

[9425] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Asp Ser Ser Ser Asp

[9426] 195 200 205

[9427] Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

[9428] 210 215 220

[9429] Thr Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

[9430] 225 230 235 240

[9431] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Cys Thr Asp Trp Asn

[9432] 245 250 255

[9433] Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

[9434] 260 265 270

[9435] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

[9436] 275 280 285

[9437] Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

[9438] 290 295 300
[9439] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
[9440] 305 310 315 320
[9441] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp
[9442] 325 330 335
[9443] Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[9444] 340 345 350
[9445] Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
[9446] 355 360 365
[9447] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
[9448] 370 375 380
[9449] Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9450] 385 390
[9451] <210> 721
[9452] <211> 400
[9453] <212> PRT
[9454] <213> 人工序列
[9455] <220>
[9456] <223> 纳米抗体序列
[9457] <400> 721
[9458] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9459] 1 5 10 15
[9460] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[9461] 20 25 30
[9462] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[9463] 35 40 45
[9464] Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[9465] 50 55 60
[9466] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[9467] 65 70 75 80
[9468] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[9469] 85 90 95
[9470] Thr Thr Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[9471] 100 105 110
[9472] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9473] 115 120 125
[9474] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9475] 130 135 140
[9476] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[9477] 145 150 155 160
[9478] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys
[9479] 165 170 175
[9480] Ala Ser Gly Phe Ser Leu Asp Tyr Tyr Ala Leu Gly Trp Phe Arg Gln
[9481] 180 185 190
[9482] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Ser Cys Ile Thr Ser Ser Asp
[9483] 195 200 205
[9484] Ala Ser Ala Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9485] 210 215 220
[9486] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
[9487] 225 230 235 240
[9488] Thr Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Leu Leu Thr Cys
[9489] 245 250 255
[9490] Ser Ser Tyr Tyr Asp Ala Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[9491] 260 265 270
[9492] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[9493] 275 280 285
[9494] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[9495] 290 295 300
[9496] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[9497] 305 310 315 320
[9498] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[9499] 325 330 335
[9500] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[9501] 340 345 350
[9502] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[9503] 355 360 365
[9504] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[9505] 370 375 380
[9506] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9507] 385 390 395 400
[9508] <210> 722
[9509] <211> 407
[9510] <212> PRT
[9511] <213> 人工序列
[9512] <220>
[9513] <223> 纳米抗体序列
[9514] <400> 722
[9515] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[9516] 1 5 10 15
[9517] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[9518] 20 25 30
[9519] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[9520] 35 40 45
[9521] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[9522] 50 55 60
[9523] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[9524] 65 70 75 80
[9525] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9526] 85 90 95
[9527] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[9528] 100 105 110
[9529] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9530] 115 120 125
[9531] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9532] 130 135 140
[9533] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[9534] 145 150 155 160
[9535] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
[9536] 165 170 175
[9537] Arg Leu Ser Cys Ala Asp Ser Glu Arg Ser Phe Ser Phe Asn Ala Met
[9538] 180 185 190
[9539] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[9540] 195 200 205
[9541] Ile Ser Ala Thr Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[9542] 210 215 220
[9543] Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[9544] 225 230 235 240
[9545] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ala
[9546] 245 250 255
[9547] Arg Val Asn Phe Asp Gly Thr Val Ser Tyr Thr Asn Asp Tyr Ala Tyr
[9548] 260 265 270
[9549] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9550] 275 280 285
[9551] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[9552] 290 295 300
[9553] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[9554] 305 310 315 320

[9555] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[9556] 325 330 335
[9557] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[9558] 340 345 350
[9559] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[9560] 355 360 365
[9561] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[9562] 370 375 380
[9563] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[9564] 385 390 395 400
[9565] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9566] 405
[9567] <210> 723
[9568] <211> 409
[9569] <212> PRT
[9570] <213> 人工序列
[9571] <220>
[9572] <223> 纳米抗体序列
[9573] <400> 723
[9574] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9575] 1 5 10 15
[9576] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[9577] 20 25 30
[9578] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[9579] 35 40 45
[9580] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[9581] 50 55 60
[9582] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[9583] 65 70 75 80
[9584] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9585] 85 90 95
[9586] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[9587] 100 105 110
[9588] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9589] 115 120 125
[9590] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9591] 130 135 140
[9592] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[9593] 145 150 155 160

[9594] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
[9595] 165 170 175
[9596] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile
[9597] 180 185 190
[9598] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val Ser Cys
[9599] 195 200 205
[9600] Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[9601] 210 215 220
[9602] Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
[9603] 225 230 235 240
[9604] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
[9605] 245 250 255
[9606] Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Tyr Thr Gln Leu Asn Tyr Cys Tyr Asp Met
[9607] 260 265 270
[9608] Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[9609] 275 280 285
[9610] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[9611] 290 295 300
[9612] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[9613] 305 310 315 320
[9614] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
[9615] 325 330 335
[9616] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
[9617] 340 345 350
[9618] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[9619] 355 360 365
[9620] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[9621] 370 375 380
[9622] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
[9623] 385 390 395 400
[9624] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9625] 405
[9626] <210> 724
[9627] <211> 406
[9628] <212> PRT
[9629] <213> 人工序列
[9630] <220>
[9631] <223> 纳米抗体序列
[9632] <400> 724

[9633] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9634] 1 5 10 15
[9635] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[9636] 20 25 30
[9637] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[9638] 35 40 45
[9639] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[9640] 50 55 60
[9641] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[9642] 65 70 75 80
[9643] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9644] 85 90 95
[9645] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[9646] 100 105 110
[9647] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9648] 115 120 125
[9649] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9650] 130 135 140
[9651] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[9652] 145 150 155 160
[9653] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Gln
[9654] 165 170 175
[9655] Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His Val Met
[9656] 180 185 190
[9657] Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu
[9658] 195 200 205
[9659] Ile Phe Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[9660] 210 215 220
[9661] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Glu Met
[9662] 225 230 235 240
[9663] Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu
[9664] 245 250 255
[9665] Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala His Trp
[9666] 260 265 270
[9667] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9668] 275 280 285
[9669] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[9670] 290 295 300
[9671] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

[9672] 305 310 315 320
[9673] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[9674] 325 330 335
[9675] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[9676] 340 345 350
[9677] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[9678] 355 360 365
[9679] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[9680] 370 375 380
[9681] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[9682] 385 390 395 400
[9683] Leu Val Thr Val Ser Ser
[9684] 405
[9685] <210> 725
[9686] <211> 401
[9687] <212> PRT
[9688] <213> 人工序列
[9689] <220>
[9690] <223> 纳米抗体序列
[9691] <400> 725
[9692] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9693] 1 5 10 15
[9694] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[9695] 20 25 30
[9696] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[9697] 35 40 45
[9698] Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[9699] 50 55 60
[9700] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[9701] 65 70 75 80
[9702] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[9703] 85 90 95
[9704] Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[9705] 100 105 110
[9706] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[9707] 115 120 125
[9708] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9709] 130 135 140
[9710] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[9711] 145 150 155 160
[9712] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr
[9713] 165 170 175
[9714] Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln
[9715] 180 185 190
[9716] Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly
[9717] 195 200 205
[9718] Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
[9719] 210 215 220
[9720] Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Lys Ala
[9721] 225 230 235 240
[9722] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser
[9723] 245 250 255
[9724] Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[9725] 260 265 270
[9726] Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
[9727] 275 280 285
[9728] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu
[9729] 290 295 300
[9730] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
[9731] 305 310 315 320
[9732] Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
[9733] 325 330 335
[9734] Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[9735] 340 345 350
[9736] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln
[9737] 355 360 365
[9738] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
[9739] 370 375 380
[9740] Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[9741] 385 390 395 400
[9742] Ser
[9743] <210> 726
[9744] <211> 389
[9745] <212> PRT
[9746] <213> 人工序列
[9747] <220>
[9748] <223> 纳米抗体序列
[9749] <400> 726

[9750] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9751] 1 5 10 15
[9752] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[9753] 20 25 30
[9754] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[9755] 35 40 45
[9756] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[9757] 50 55 60
[9758] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[9759] 65 70 75 80
[9760] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[9761] 85 90 95
[9762] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[9763] 100 105 110
[9764] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[9765] 115 120 125
[9766] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[9767] 130 135 140
[9768] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9769] 145 150 155 160
[9770] Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
[9771] 165 170 175
[9772] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
[9773] 180 185 190
[9774] Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9775] 195 200 205
[9776] Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[9777] 210 215 220
[9778] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
[9779] 225 230 235 240
[9780] Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[9781] 245 250 255
[9782] Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[9783] 260 265 270
[9784] Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[9785] 275 280 285
[9786] Thr Phe Asp Asp Tyr Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[9787] 290 295 300
[9788] Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe

[9789] 305 310 315 320
[9790] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala
[9791] 325 330 335
[9792] Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr
[9793] 340 345 350
[9794] Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr
[9795] 355 360 365
[9796] Ala Ala Phe Ala Cys Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[9797] 370 375 380
[9798] Val Thr Val Ser Ser
[9799] 385
[9800] <210> 727
[9801] <211> 365
[9802] <212> PRT
[9803] <213> 人工序列
[9804] <220>
[9805] <223> 纳米抗体序列
[9806] <400> 727
[9807] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[9808] 1 5 10 15
[9809] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[9810] 20 25 30
[9811] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[9812] 35 40 45
[9813] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[9814] 50 55 60
[9815] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[9816] 65 70 75 80
[9817] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9818] 85 90 95
[9819] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[9820] 100 105 110
[9821] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[9822] 115 120 125
[9823] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[9824] 130 135 140
[9825] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[9826] 145 150 155 160
[9827] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

[9828] 165 170 175
[9829] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[9830] 180 185 190
[9831] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[9832] 195 200 205
[9833] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[9834] 210 215 220
[9835] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9836] 225 230 235 240
[9837] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[9838] 245 250 255
[9839] Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[9840] 260 265 270
[9841] Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln
[9842] 275 280 285
[9843] Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp
[9844] 290 295 300
[9845] Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[9846] 305 310 315 320
[9847] Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys
[9848] 325 330 335
[9849] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Asp Leu Ser Thr Val
[9850] 340 345 350
[9851] Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[9852] 355 360 365
[9853] <210> 728
[9854] <211> 383
[9855] <212> PRT
[9856] <213> 人工序列
[9857] <220>
[9858] <223> 纳米抗体序列
[9859] <400> 728
[9860] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9861] 1 5 10 15
[9862] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[9863] 20 25 30
[9864] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[9865] 35 40 45
[9866] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp Phe Val

[9867] 50 55 60

[9868] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr

[9869] 65 70 75 80

[9870] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[9871] 85 90 95

[9872] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr

[9873] 100 105 110

[9874] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

[9875] 115 120 125

[9876] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

[9877] 130 135 140

[9878] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

[9879] 145 150 155 160

[9880] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

[9881] 165 170 175

[9882] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr

[9883] 180 185 190

[9884] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

[9885] 195 200 205

[9886] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

[9887] 210 215 220

[9888] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser

[9889] 225 230 235 240

[9890] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[9891] 245 250 255

[9892] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala

[9893] 260 265 270

[9894] Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr

[9895] 275 280 285

[9896] Ser Tyr Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu

[9897] 290 295 300

[9898] Phe Val Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp

[9899] 305 310 315 320

[9900] Phe Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr

[9901] 325 330 335

[9902] Val Tyr Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[9903] 340 345 350

[9904] Tyr Cys Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp

[9905] 355 360 365

[9906] Asp Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[9907] 370 375 380
[9908] <210> 729
[9909] <211> 377
[9910] <212> PRT
[9911] <213> 人工序列
[9912] <220>
[9913] <223> 纳米抗体序列
[9914] <400> 729
[9915] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[9916] 1 5 10 15
[9917] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[9918] 20 25 30
[9919] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[9920] 35 40 45
[9921] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[9922] 50 55 60
[9923] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[9924] 65 70 75 80
[9925] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[9926] 85 90 95
[9927] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[9928] 100 105 110
[9929] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[9930] 115 120 125
[9931] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[9932] 130 135 140
[9933] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[9934] 145 150 155 160
[9935] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[9936] 165 170 175
[9937] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[9938] 180 185 190
[9939] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[9940] 195 200 205
[9941] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[9942] 210 215 220
[9943] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[9944] 225 230 235 240

[9945] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[9946] 245 250 255
[9947] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser
[9948] 260 265 270
[9949] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly
[9950] 275 280 285
[9951] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
[9952] 290 295 300
[9953] Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[9954] 305 310 315 320
[9955] Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln Met
[9956] 325 330 335
[9957] Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg
[9958] 340 345 350
[9959] Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly
[9960] 355 360 365
[9961] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[9962] 370 375
[9963] <210> 730
[9964] <211> 371
[9965] <212> PRT
[9966] <213> 人工序列
[9967] <220>
[9968] <223> 纳米抗体序列
[9969] <400> 730
[9970] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp
[9971] 1 5 10 15
[9972] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[9973] 20 25 30
[9974] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[9975] 35 40 45
[9976] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[9977] 50 55 60
[9978] Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr
[9979] 65 70 75 80
[9980] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9981] 85 90 95
[9982] Ala Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[9983] 100 105 110

[9984] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[9985] 115 120 125
[9986] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[9987] 130 135 140
[9988] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[9989] 145 150 155 160
[9990] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[9991] 165 170 175
[9992] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[9993] 180 185 190
[9994] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[9995] 195 200 205
[9996] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9997] 210 215 220
[9998] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[9999] 225 230 235 240
[10000] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
[10001] 245 250 255
[10002] Val Glu Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Thr Leu
[10003] 260 265 270
[10004] Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ala Trp Phe
[10005] 275 280 285
[10006] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val Val Ser Ile Phe
[10007] 290 295 300
[10008] Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
[10009] 305 310 315 320
[10010] Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn
[10011] 325 330 335
[10012] Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Tyr
[10013] 340 345 350
[10014] Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[10015] 355 360 365
[10016] Val Ser Ser
[10017] 370
[10018] <210> 731
[10019] <211> 415
[10020] <212> PRT
[10021] <213> 人工序列
[10022] <220>

[10023] <223> 纳米抗体序列

[10024] <400> 731

[10025] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10026] 1 5 10 15
[10027] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[10028] 20 25 30
[10029] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[10030] 35 40 45
[10031] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[10032] 50 55 60
[10033] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[10034] 65 70 75 80
[10035] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[10036] 85 90 95
[10037] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[10038] 100 105 110
[10039] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10040] 115 120 125
[10041] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[10042] 130 135 140
[10043] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[10044] 145 150 155 160
[10045] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[10046] 165 170 175
[10047] Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[10048] 180 185 190
[10049] Asp Asp Tyr Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
[10050] 195 200 205
[10051] Glu Gly Val Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala
[10052] 210 215 220
[10053] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn
[10054] 225 230 235 240
[10055] Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val
[10056] 245 250 255
[10057] Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala
[10058] 260 265 270
[10059] Phe Ala Cys Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[10060] 275 280 285
[10061] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

[10062] 290 295 300
[10063] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
[10064] 305 310 315 320
[10065] Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp
[10066] 325 330 335
[10067] Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
[10068] 340 345 350
[10069] Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
[10070] 355 360 365
[10071] Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
[10072] 370 375 380
[10073] Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
[10074] 385 390 395 400
[10075] Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10076] 405 410 415
[10077] <210> 732
[10078] <211> 389
[10079] <212> PRT
[10080] <213> 人工序列
[10081] <220>
[10082] <223> 纳米抗体序列
[10083] <400> 732
[10084] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10085] 1 5 10 15
[10086] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ile Phe Arg Leu Asn
[10087] 20 25 30
[10088] Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[10089] 35 40 45
[10090] Ala Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10091] 50 55 60
[10092] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ala Val Tyr Leu
[10093] 65 70 75 80
[10094] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[10095] 85 90 95
[10096] Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
[10097] 100 105 110
[10098] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[10099] 115 120 125
[10100] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

[10101] 130 135 140
[10102] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[10103] 145 150 155 160
[10104] Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[10105] 165 170 175
[10106] Val Ile Phe Arg Leu Asn Ala Met Gly Trp Tyr Arg Ala Ala Pro Gly
[10107] 180 185 190
[10108] Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Ile Ile Val Asn Gly Gly Ser Thr Asn
[10109] 195 200 205
[10110] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala
[10111] 210 215 220
[10112] Lys Asn Ala Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[10113] 225 230 235 240
[10114] Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Tyr Asn Ile Pro Gly Asp Val Tyr Trp Gly
[10115] 245 250 255
[10116] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[10117] 260 265 270
[10118] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[10119] 275 280 285
[10120] Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[10121] 290 295 300
[10122] Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[10123] 305 310 315 320
[10124] Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
[10125] 325 330 335
[10126] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
[10127] 340 345 350
[10128] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[10129] 355 360 365
[10130] Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
[10131] 370 375 380
[10132] Val Thr Val Ser Ser
[10133] 385
[10134] <210> 733
[10135] <211> 391
[10136] <212> PRT
[10137] <213> 人工序列
[10138] <220>
[10139] <223> 纳米抗体序列

[10140] <400> 733

[10141] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[10142] 1 5 10 15
[10143] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[10144] 20 25 30
[10145] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10146] 35 40 45
[10147] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[10148] 50 55 60
[10149] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[10150] 65 70 75 80
[10151] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10152] 85 90 95
[10153] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[10154] 100 105 110
[10155] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[10156] 115 120 125
[10157] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[10158] 130 135 140
[10159] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[10160] 145 150 155 160
[10161] Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[10162] 165 170 175
[10163] Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro
[10164] 180 185 190
[10165] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr
[10166] 195 200 205
[10167] Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[10168] 210 215 220
[10169] Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu
[10170] 225 230 235 240
[10171] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr
[10172] 245 250 255
[10173] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10174] 260 265 270
[10175] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[10176] 275 280 285
[10177] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[10178] 290 295 300

[10179] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[10180] 305 310 315 320
[10181] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[10182] 325 330 335
[10183] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[10184] 340 345 350
[10185] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[10186] 355 360 365
[10187] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[10188] 370 375 380
[10189] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10190] 385 390
[10191] <210> 734
[10192] <211> 409
[10193] <212> PRT
[10194] <213> 人工序列
[10195] <220>
[10196] <223> 纳米抗体序列
[10197] <400> 734
[10198] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10199] 1 5 10 15
[10200] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[10201] 20 25 30
[10202] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10203] 35 40 45
[10204] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp Phe Val
[10205] 50 55 60
[10206] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[10207] 65 70 75 80
[10208] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10209] 85 90 95
[10210] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[10211] 100 105 110
[10212] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[10213] 115 120 125
[10214] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[10215] 130 135 140
[10216] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10217] 145 150 155 160

[10218] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10219] 165 170 175
[10220] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[10221] 180 185 190
[10222] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10223] 195 200 205
[10224] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Thr Ala Tyr Thr Asp Phe Val
[10225] 210 215 220
[10226] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[10227] 225 230 235 240
[10228] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10229] 245 250 255
[10230] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[10231] 260 265 270
[10232] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[10233] 275 280 285
[10234] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[10235] 290 295 300
[10236] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[10237] 305 310 315 320
[10238] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
[10239] 325 330 335
[10240] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
[10241] 340 345 350
[10242] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[10243] 355 360 365
[10244] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[10245] 370 375 380
[10246] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
[10247] 385 390 395 400
[10248] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10249] 405
[10250] <210> 735
[10251] <211> 403
[10252] <212> PRT
[10253] <213> 人工序列
[10254] <220>
[10255] <223> 纳米抗体序列
[10256] <400> 735

[10257] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10258] 1 5 10 15
[10259] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[10260] 20 25 30
[10261] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[10262] 35 40 45
[10263] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[10264] 50 55 60
[10265] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[10266] 65 70 75 80
[10267] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[10268] 85 90 95
[10269] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[10270] 100 105 110
[10271] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[10272] 115 120 125
[10273] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[10274] 130 135 140
[10275] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[10276] 145 150 155 160
[10277] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg
[10278] 165 170 175
[10279] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly Trp Leu
[10280] 180 185 190
[10281] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly
[10282] 195 200 205
[10283] Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[10284] 210 215 220
[10285] Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[10286] 225 230 235 240
[10287] Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Arg Gly
[10288] 245 250 255
[10289] Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly Gln Gly
[10290] 260 265 270
[10291] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[10292] 275 280 285
[10293] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[10294] 290 295 300
[10295] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[10296] 305 310 315 320
[10297] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10298] 325 330 335
[10299] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[10300] 340 345 350
[10301] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[10302] 355 360 365
[10303] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10304] 370 375 380
[10305] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[10306] 385 390 395 400
[10307] Val Ser Ser
[10308] <210> 736
[10309] <211> 397
[10310] <212> PRT
[10311] <213> 人工序列
[10312] <220>
[10313] <223> 纳米抗体序列
[10314] <400> 736
[10315] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp
[10316] 1 5 10 15
[10317] Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
[10318] 20 25 30
[10319] Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val
[10320] 35 40 45
[10321] Val Ser Ile Phe Arg Thr Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val
[10322] 50 55 60
[10323] Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr
[10324] 65 70 75 80
[10325] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10326] 85 90 95
[10327] Ala Ser Ala Tyr Asn Pro Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10328] 100 105 110
[10329] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[10330] 115 120 125
[10331] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10332] 130 135 140
[10333] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
[10334] 145 150 155 160

[10335] Ser Gly Gly Gly Lys Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Thr Leu Ser Cys
[10336] 165 170 175
[10337] Val Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ala Trp Phe Arg Gln
[10338] 180 185 190
[10339] Ala Pro Gly Lys Asp Arg Arg Glu Leu Val Val Ser Ile Phe Arg Thr
[10340] 195 200 205
[10341] Gly Ser Ile Thr Tyr Thr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ala
[10342] 210 215 220
[10343] Ser Arg Val Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
[10344] 225 230 235 240
[10345] Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Tyr Asn Pro
[10346] 245 250 255
[10347] Gly Val Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
[10348] 260 265 270
[10349] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
[10350] 275 280 285
[10351] Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
[10352] 290 295 300
[10353] Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
[10354] 305 310 315 320
[10355] Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
[10356] 325 330 335
[10357] Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
[10358] 340 345 350
[10359] Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
[10360] 355 360 365
[10361] Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
[10362] 370 375 380
[10363] Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10364] 385 390 395
[10365] <210> 737
[10366] <211> 409
[10367] <212> PRT
[10368] <213> 人工序列
[10369] <220>
[10370] <223> 纳米抗体序列
[10371] <400> 737
[10372] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10373] 1 5 10 15

[10374] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[10375] 20 25 30
[10376] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10377] 35 40 45
[10378] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val
[10379] 50 55 60
[10380] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[10381] 65 70 75 80
[10382] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10383] 85 90 95
[10384] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[10385] 100 105 110
[10386] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[10387] 115 120 125
[10388] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[10389] 130 135 140
[10390] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10391] 145 150 155 160
[10392] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10393] 165 170 175
[10394] Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Thr Ser Tyr
[10395] 180 185 190
[10396] Pro Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10397] 195 200 205
[10398] Ala Ala Ile Ser Met Ser Gly Asp Asp Ala Ala Tyr Ala Asp Phe Val
[10399] 210 215 220
[10400] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[10401] 225 230 235 240
[10402] Leu His Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10403] 245 250 255
[10404] Ala Ala Arg Thr Ser Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Tyr Ile Asp Asp Tyr
[10405] 260 265 270
[10406] Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
[10407] 275 280 285
[10408] Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
[10409] 290 295 300
[10410] Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
[10411] 305 310 315 320
[10412] Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

[10413] 325 330 335
[10414] Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr
[10415] 340 345 350
[10416] Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
[10417] 355 360 365
[10418] Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
[10419] 370 375 380
[10420] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser
[10421] 385 390 395 400
[10422] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10423] 405
[10424] <210> 738
[10425] <211> 368
[10426] <212> PRT
[10427] <213> 人工序列
[10428] <220>
[10429] <223> 纳米抗体序列
[10430] <400> 738
[10431] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10432] 1 5 10 15
[10433] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly
[10434] 20 25 30
[10435] Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10436] 35 40 45
[10437] Ala Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[10438] 50 55 60
[10439] Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn
[10440] 65 70 75 80
[10441] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10442] 85 90 95
[10443] Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly
[10444] 100 105 110
[10445] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[10446] 115 120 125
[10447] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[10448] 130 135 140
[10449] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[10450] 145 150 155 160
[10451] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[10452] 165 170 175
[10453] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[10454] 180 185 190
[10455] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[10456] 195 200 205
[10457] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10458] 210 215 220
[10459] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[10460] 225 230 235 240
[10461] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
[10462] 245 250 255
[10463] Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu
[10464] 260 265 270
[10465] Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn Trp Phe Gly Trp
[10466] 275 280 285
[10467] Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Arg
[10468] 290 295 300
[10469] Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe
[10470] 305 310 315 320
[10471] Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asp
[10472] 325 330 335
[10473] Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Asp Leu
[10474] 340 345 350
[10475] Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10476] 355 360 365
[10477] <210> 739
[10478] <211> 374
[10479] <212> PRT
[10480] <213> 人工序列
[10481] <220>
[10482] <223> 纳米抗体序列
[10483] <400> 739
[10484] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10485] 1 5 10 15
[10486] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly
[10487] 20 25 30
[10488] Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10489] 35 40 45
[10490] Ala Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

[10491] 50 55 60
[10492] Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn
[10493] 65 70 75 80
[10494] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10495] 85 90 95
[10496] Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly
[10497] 100 105 110
[10498] Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[10499] 115 120 125
[10500] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[10501] 130 135 140
[10502] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[10503] 145 150 155 160
[10504] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10505] 165 170 175
[10506] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[10507] 180 185 190
[10508] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[10509] 195 200 205
[10510] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10511] 210 215 220
[10512] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[10513] 225 230 235 240
[10514] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
[10515] 245 250 255
[10516] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu
[10517] 260 265 270
[10518] Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly Trp Leu Arg
[10519] 275 280 285
[10520] Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly Ser
[10521] 290 295 300
[10522] Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
[10523] 305 310 315 320
[10524] Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
[10525] 325 330 335
[10526] Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Arg Gly Leu
[10527] 340 345 350
[10528] Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr
[10529] 355 360 365

[10530] Gln Val Thr Val Ser Ser
[10531] 370
[10532] <210> 740
[10533] <211> 367
[10534] <212> PRT
[10535] <213> 人工序列
[10536] <220>
[10537] <223> 纳米抗体序列
[10538] <400> 740
[10539] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10540] 1 5 10 15
[10541] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[10542] 20 25 30
[10543] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10544] 35 40 45
[10545] Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[10546] 50 55 60
[10547] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[10548] 65 70 75 80
[10549] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[10550] 85 90 95
[10551] Thr Thr Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[10552] 100 105 110
[10553] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[10554] 115 120 125
[10555] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
[10556] 130 135 140
[10557] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
[10558] 145 150 155 160
[10559] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[10560] 165 170 175
[10561] Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10562] 180 185 190
[10563] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
[10564] 195 200 205
[10565] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[10566] 210 215 220
[10567] Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[10568] 225 230 235 240

[10569] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[10570] 245 250 255
[10571] Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu Ser
[10572] 260 265 270
[10573] Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn Trp Phe Gly Trp Phe
[10574] 275 280 285
[10575] Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Arg Trp
[10576] 290 295 300
[10577] Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[10578] 305 310 315 320
[10579] Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asp Ser
[10580] 325 330 335
[10581] Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Asp Leu Ser
[10582] 340 345 350
[10583] Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10584] 355 360 365
[10585] <210> 741
[10586] <211> 373
[10587] <212> PRT
[10588] <213> 人工序列
[10589] <220>
[10590] <223> 纳米抗体序列
[10591] <400> 741
[10592] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10593] 1 5 10 15
[10594] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[10595] 20 25 30
[10596] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10597] 35 40 45
[10598] Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[10599] 50 55 60
[10600] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[10601] 65 70 75 80
[10602] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[10603] 85 90 95
[10604] Thr Thr Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[10605] 100 105 110
[10606] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[10607] 115 120 125

[10608] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
[10609] 130 135 140
[10610] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
[10611] 145 150 155 160
[10612] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[10613] 165 170 175
[10614] Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10615] 180 185 190
[10616] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
[10617] 195 200 205
[10618] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[10619] 210 215 220
[10620] Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[10621] 225 230 235 240
[10622] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[10623] 245 250 255
[10624] Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
[10625] 260 265 270
[10626] Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly Trp Leu Arg Gln
[10627] 275 280 285
[10628] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[10629] 290 295 300
[10630] Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[10631] 305 310 315 320
[10632] Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
[10633] 325 330 335
[10634] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Arg Gly Leu Tyr
[10635] 340 345 350
[10636] Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[10637] 355 360 365
[10638] Val Thr Val Ser Ser
[10639] 370
[10640] <210> 742
[10641] <211> 372
[10642] <212> PRT
[10643] <213> 人工序列
[10644] <220>
[10645] <223> 纳米抗体序列
[10646] <400> 742

[10647] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10648] 1 5 10 15
[10649] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[10650] 20 25 30
[10651] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[10652] 35 40 45
[10653] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[10654] 50 55 60
[10655] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[10656] 65 70 75 80
[10657] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10658] 85 90 95
[10659] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[10660] 100 105 110
[10661] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10662] 115 120 125
[10663] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[10664] 130 135 140
[10665] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[10666] 145 150 155 160
[10667] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[10668] 165 170 175
[10669] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[10670] 180 185 190
[10671] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[10672] 195 200 205
[10673] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[10674] 210 215 220
[10675] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[10676] 225 230 235 240
[10677] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[10678] 245 250 255
[10679] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[10680] 260 265 270
[10681] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[10682] 275 280 285
[10683] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10684] 290 295 300
[10685] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val

[10686] 305 310 315 320
[10687] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[10688] 325 330 335
[10689] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10690] 340 345 350
[10691] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[10692] 355 360 365
[10693] Thr Val Ser Ser
[10694] 370
[10695] <210> 743
[10696] <211> 378
[10697] <212> PRT
[10698] <213> 人工序列
[10699] <220>
[10700] <223> 纳米抗体序列
[10701] <400> 743
[10702] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10703] 1 5 10 15
[10704] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[10705] 20 25 30
[10706] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[10707] 35 40 45
[10708] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[10709] 50 55 60
[10710] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[10711] 65 70 75 80
[10712] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10713] 85 90 95
[10714] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[10715] 100 105 110
[10716] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10717] 115 120 125
[10718] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[10719] 130 135 140
[10720] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[10721] 145 150 155 160
[10722] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[10723] 165 170 175
[10724] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr

[10725] 180 185 190
[10726] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[10727] 195 200 205
[10728] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[10729] 210 215 220
[10730] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[10731] 225 230 235 240
[10732] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[10733] 245 250 255
[10734] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10735] 260 265 270
[10736] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[10737] 275 280 285
[10738] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[10739] 290 295 300
[10740] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[10741] 305 310 315 320
[10742] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[10743] 325 330 335
[10744] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[10745] 340 345 350
[10746] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[10747] 355 360 365
[10748] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10749] 370 375
[10750] <210> 744
[10751] <211> 379
[10752] <212> PRT
[10753] <213> 人工序列
[10754] <220>
[10755] <223> 纳米抗体序列
[10756] <400> 744
[10757] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10758] 1 5 10 15
[10759] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[10760] 20 25 30
[10761] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10762] 35 40 45
[10763] Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val

[10764] 50 55 60
[10765] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[10766] 65 70 75 80
[10767] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[10768] 85 90 95
[10769] Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[10770] 100 105 110
[10771] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[10772] 115 120 125
[10773] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
[10774] 130 135 140
[10775] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
[10776] 145 150 155 160
[10777] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[10778] 165 170 175
[10779] Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[10780] 180 185 190
[10781] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
[10782] 195 200 205
[10783] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[10784] 210 215 220
[10785] Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[10786] 225 230 235 240
[10787] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[10788] 245 250 255
[10789] Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
[10790] 260 265 270
[10791] Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Asp Ile Gly Trp Phe
[10792] 275 280 285
[10793] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Phe Thr Ser
[10794] 290 295 300
[10795] Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[10796] 305 310 315 320
[10797] Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[10798] 325 330 335
[10799] Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr
[10800] 340 345 350
[10801] Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys Tyr Asp Val Val Arg
[10802] 355 360 365

[10803] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10804] 370 375
[10805] <210> 745
[10806] <211> 379
[10807] <212> PRT
[10808] <213> 人工序列
[10809] <220>
[10810] <223> 纳米抗体序列
[10811] <400> 745
[10812] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[10813] 1 5 10 15
[10814] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[10815] 20 25 30
[10816] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[10817] 35 40 45
[10818] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[10819] 50 55 60
[10820] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[10821] 65 70 75 80
[10822] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[10823] 85 90 95
[10824] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[10825] 100 105 110
[10826] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10827] 115 120 125
[10828] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[10829] 130 135 140
[10830] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[10831] 145 150 155 160
[10832] Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
[10833] 165 170 175
[10834] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
[10835] 180 185 190
[10836] Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[10837] 195 200 205
[10838] Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[10839] 210 215 220
[10840] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
[10841] 225 230 235 240

[10842] Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[10843] 245 250 255
[10844] Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[10845] 260 265 270
[10846] Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly
[10847] 275 280 285
[10848] Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[10849] 290 295 300
[10850] Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala
[10851] 305 310 315 320
[10852] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala
[10853] 325 330 335
[10854] Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
[10855] 340 345 350
[10856] Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr
[10857] 355 360 365
[10858] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10859] 370 375
[10860] <210> 746
[10861] <211> 368
[10862] <212> PRT
[10863] <213> 人工序列
[10864] <220>
[10865] <223> 纳米抗体序列
[10866] <400> 746
[10867] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[10868] 1 5 10 15
[10869] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[10870] 20 25 30
[10871] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10872] 35 40 45
[10873] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[10874] 50 55 60
[10875] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[10876] 65 70 75 80
[10877] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10878] 85 90 95
[10879] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[10880] 100 105 110

[10881] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[10882] 115 120 125
[10883] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[10884] 130 135 140
[10885] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[10886] 145 150 155 160
[10887] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[10888] 165 170 175
[10889] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[10890] 180 185 190
[10891] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[10892] 195 200 205
[10893] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[10894] 210 215 220
[10895] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10896] 225 230 235 240
[10897] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[10898] 245 250 255
[10899] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Pro
[10900] 260 265 270
[10901] Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly Arg Leu Gly Trp Phe Arg Gln
[10902] 275 280 285
[10903] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Ala His Trp Ser Gly
[10904] 290 295 300
[10905] Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser
[10906] 305 310 315 320
[10907] Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
[10908] 325 330 335
[10909] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Ser Glu Thr Ser
[10910] 340 345 350
[10911] Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10912] 355 360 365
[10913] <210> 747
[10914] <211> 367
[10915] <212> PRT
[10916] <213> 人工序列
[10917] <220>
[10918] <223> 纳米抗体序列
[10919] <400> 747

[10920] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[10921] 1 5 10 15
[10922] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[10923] 20 25 30
[10924] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10925] 35 40 45
[10926] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[10927] 50 55 60
[10928] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[10929] 65 70 75 80
[10930] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10931] 85 90 95
[10932] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[10933] 100 105 110
[10934] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[10935] 115 120 125
[10936] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[10937] 130 135 140
[10938] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[10939] 145 150 155 160
[10940] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[10941] 165 170 175
[10942] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[10943] 180 185 190
[10944] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[10945] 195 200 205
[10946] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[10947] 210 215 220
[10948] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[10949] 225 230 235 240
[10950] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[10951] 245 250 255
[10952] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly
[10953] 260 265 270
[10954] Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln
[10955] 275 280 285
[10956] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Val Leu Arg Trp Ser Asp
[10957] 290 295 300
[10958] Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser

[10959] 305 310 315 320
[10960] Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys
[10961] 325 330 335
[10962] Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr Thr Gly Thr Arg Pro Gly
[10963] 340 345 350
[10964] Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[10965] 355 360 365
[10966] <210> 748
[10967] <211> 372
[10968] <212> PRT
[10969] <213> 人工序列
[10970] <220>
[10971] <223> 纳米抗体序列
[10972] <400> 748
[10973] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[10974] 1 5 10 15
[10975] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[10976] 20 25 30
[10977] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[10978] 35 40 45
[10979] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[10980] 50 55 60
[10981] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[10982] 65 70 75 80
[10983] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10984] 85 90 95
[10985] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[10986] 100 105 110
[10987] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[10988] 115 120 125
[10989] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[10990] 130 135 140
[10991] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[10992] 145 150 155 160
[10993] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[10994] 165 170 175
[10995] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[10996] 180 185 190
[10997] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

[10998] 195 200 205
[10999] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[11000] 210 215 220
[11001] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11002] 225 230 235 240
[11003] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[11004] 245 250 255
[11005] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[11006] 260 265 270
[11007] Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln
[11008] 275 280 285
[11009] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[11010] 290 295 300
[11011] Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
[11012] 305 310 315 320
[11013] Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys
[11014] 325 330 335
[11015] Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly
[11016] 340 345 350
[11017] Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[11018] 355 360 365
[11019] Thr Val Ser Ser
[11020] 370
[11021] <210> 749
[11022] <211> 374
[11023] <212> PRT
[11024] <213> 人工序列
[11025] <220>
[11026] <223> 纳米抗体序列
[11027] <400> 749
[11028] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11029] 1 5 10 15
[11030] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11031] 20 25 30
[11032] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11033] 35 40 45
[11034] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11035] 50 55 60
[11036] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[11037] 65 70 75 80
[11038] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11039] 85 90 95
[11040] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11041] 100 105 110
[11042] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11043] 115 120 125
[11044] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[11045] 130 135 140
[11046] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[11047] 145 150 155 160
[11048] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[11049] 165 170 175
[11050] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[11051] 180 185 190
[11052] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[11053] 195 200 205
[11054] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[11055] 210 215 220
[11056] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[11057] 225 230 235 240
[11058] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[11059] 245 250 255
[11060] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser
[11061] 260 265 270
[11062] Leu Arg Leu Ser Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Phe Ser Arg Gly Arg
[11063] 275 280 285
[11064] Leu Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[11065] 290 295 300
[11066] Val Ala His Trp Ser Gly Ala Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11067] 305 310 315 320
[11068] Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Asn Leu
[11069] 325 330 335
[11070] Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11071] 340 345 350
[11072] Ala Asp Ser Glu Thr Ser Gly Asn Trp Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[11073] 355 360 365
[11074] Gln Val Thr Val Ser Ser
[11075] 370

[11076] <210> 750
[11077] <211> 373
[11078] <212> PRT
[11079] <213> 人工序列
[11080] <220>
[11081] <223> 纳米抗体序列
[11082] <400> 750
[11083] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11084] 1 5 10 15
[11085] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11086] 20 25 30
[11087] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11088] 35 40 45
[11089] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11090] 50 55 60
[11091] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11092] 65 70 75 80
[11093] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11094] 85 90 95
[11095] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11096] 100 105 110
[11097] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11098] 115 120 125
[11099] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[11100] 130 135 140
[11101] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[11102] 145 150 155 160
[11103] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[11104] 165 170 175
[11105] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[11106] 180 185 190
[11107] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[11108] 195 200 205
[11109] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[11110] 210 215 220
[11111] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[11112] 225 230 235 240
[11113] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[11114] 245 250 255

[11115] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser
[11116] 260 265 270
[11117] Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[11118] 275 280 285
[11119] Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[11120] 290 295 300
[11121] Val Leu Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Glu
[11122] 305 310 315 320
[11123] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11124] 325 330 335
[11125] Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
[11126] 340 345 350
[11127] Thr Gly Thr Arg Pro Gly Glu Trp His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln
[11128] 355 360 365
[11129] Val Thr Val Ser Ser
[11130] 370
[11131] <210> 751
[11132] <211> 378
[11133] <212> PRT
[11134] <213> 人工序列
[11135] <220>
[11136] <223> 纳米抗体序列
[11137] <400> 751
[11138] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11139] 1 5 10 15
[11140] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11141] 20 25 30
[11142] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11143] 35 40 45
[11144] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11145] 50 55 60
[11146] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11147] 65 70 75 80
[11148] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11149] 85 90 95
[11150] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11151] 100 105 110
[11152] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11153] 115 120 125

[11154] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[11155] 130 135 140
[11156] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[11157] 145 150 155 160
[11158] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[11159] 165 170 175
[11160] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[11161] 180 185 190
[11162] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[11163] 195 200 205
[11164] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[11165] 210 215 220
[11166] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[11167] 225 230 235 240
[11168] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[11169] 245 250 255
[11170] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser
[11171] 260 265 270
[11172] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[11173] 275 280 285
[11174] Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly
[11175] 290 295 300
[11176] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys
[11177] 305 310 315 320
[11178] Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[11179] 325 330 335
[11180] Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[11181] 340 345 350
[11182] Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp
[11183] 355 360 365
[11184] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[11185] 370 375
[11186] <210> 752
[11187] <211> 405
[11188] <212> PRT
[11189] <213> 人工序列
[11190] <220>
[11191] <223> 纳米抗体序列
[11192] <400> 752

[11193] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11194] 1 5 10 15
[11195] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr
[11196] 20 25 30
[11197] Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Phe Val
[11198] 35 40 45
[11199] Ala Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ile Thr Gly Tyr Val Asp Ser Val
[11200] 50 55 60
[11201] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[11202] 65 70 75 80
[11203] Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11204] 85 90 95
[11205] Ala Ala Ala Val Arg Pro Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[11206] 100 105 110
[11207] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[11208] 115 120 125
[11209] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11210] 130 135 140
[11211] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[11212] 145 150 155 160
[11213] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[11214] 165 170 175
[11215] Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln
[11216] 180 185 190
[11217] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp
[11218] 195 200 205
[11219] Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
[11220] 210 215 220
[11221] Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu
[11222] 225 230 235 240
[11223] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp
[11224] 245 250 255
[11225] Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly
[11226] 260 265 270
[11227] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11228] 275 280 285
[11229] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[11230] 290 295 300
[11231] Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

[11232] 305 310 315 320
[11233] Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[11234] 325 330 335
[11235] Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
[11236] 340 345 350
[11237] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
[11238] 355 360 365
[11239] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[11240] 370 375 380
[11241] Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
[11242] 385 390 395 400
[11243] Val Thr Val Ser Ser
[11244] 405
[11245] <210> 753
[11246] <211> 398
[11247] <212> PRT
[11248] <213> 人工序列
[11249] <220>
[11250] <223> 纳米抗体序列
[11251] <400> 753
[11252] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11253] 1 5 10 15
[11254] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[11255] 20 25 30
[11256] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[11257] 35 40 45
[11258] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[11259] 50 55 60
[11260] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[11261] 65 70 75 80
[11262] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11263] 85 90 95
[11264] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[11265] 100 105 110
[11266] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[11267] 115 120 125
[11268] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11269] 130 135 140
[11270] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

[11271] 145 150 155 160
[11272] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu
[11273] 165 170 175
[11274] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn Trp Phe
[11275] 180 185 190
[11276] Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly
[11277] 195 200 205
[11278] Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val Lys Gly
[11279] 210 215 220
[11280] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln
[11281] 225 230 235 240
[11282] Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu
[11283] 245 250 255
[11284] Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
[11285] 260 265 270
[11286] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[11287] 275 280 285
[11288] Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
[11289] 290 295 300
[11290] Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val
[11291] 305 310 315 320
[11292] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
[11293] 325 330 335
[11294] Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[11295] 340 345 350
[11296] Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[11297] 355 360 365
[11298] Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
[11299] 370 375 380
[11300] Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11301] 385 390 395
[11302] <210> 754
[11303] <211> 404
[11304] <212> PRT
[11305] <213> 人工序列
[11306] <220>
[11307] <223> 纳米抗体序列
[11308] <400> 754
[11309] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[11310] 1 5 10 15
[11311] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[11312] 20 25 30
[11313] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[11314] 35 40 45
[11315] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[11316] 50 55 60
[11317] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[11318] 65 70 75 80
[11319] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11320] 85 90 95
[11321] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[11322] 100 105 110
[11323] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[11324] 115 120 125
[11325] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11326] 130 135 140
[11327] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[11328] 145 150 155 160
[11329] Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu
[11330] 165 170 175
[11331] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly Trp
[11332] 180 185 190
[11333] Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser
[11334] 195 200 205
[11335] Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
[11336] 210 215 220
[11337] Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn
[11338] 225 230 235 240
[11339] Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Arg
[11340] 245 250 255
[11341] Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly Gln
[11342] 260 265 270
[11343] Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[11344] 275 280 285
[11345] Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
[11346] 290 295 300
[11347] Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
[11348] 305 310 315 320

[11349] Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[11350] 325 330 335
[11351] Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
[11352] 340 345 350
[11353] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
[11354] 355 360 365
[11355] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[11356] 370 375 380
[11357] Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
[11358] 385 390 395 400
[11359] Thr Val Ser Ser
[11360] <210> 755
[11361] <211> 405
[11362] <212> PRT
[11363] <213> 人工序列
[11364] <220>
[11365] <223> 纳米抗体序列
[11366] <400> 755
[11367] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11368] 1 5 10 15
[11369] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[11370] 20 25 30
[11371] Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[11372] 35 40 45
[11373] Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val
[11374] 50 55 60
[11375] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[11376] 65 70 75 80
[11377] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[11378] 85 90 95
[11379] Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[11380] 100 105 110
[11381] Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[11382] 115 120 125
[11383] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11384] 130 135 140
[11385] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[11386] 145 150 155 160
[11387] Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

[11388] 165 170 175
[11389] Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln
[11390] 180 185 190
[11391] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp
[11392] 195 200 205
[11393] Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
[11394] 210 215 220
[11395] Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu
[11396] 225 230 235 240
[11397] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp
[11398] 245 250 255
[11399] Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly
[11400] 260 265 270
[11401] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11402] 275 280 285
[11403] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[11404] 290 295 300
[11405] Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[11406] 305 310 315 320
[11407] Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[11408] 325 330 335
[11409] Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
[11410] 340 345 350
[11411] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
[11412] 355 360 365
[11413] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[11414] 370 375 380
[11415] Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
[11416] 385 390 395 400
[11417] Val Thr Val Ser Ser
[11418] 405
[11419] <210> 756
[11420] <211> 405
[11421] <212> PRT
[11422] <213> 人工序列
[11423] <220>
[11424] <223> 纳米抗体序列
[11425] <400> 756
[11426] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

[11427] 1 5 10 15
[11428] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[11429] 20 25 30
[11430] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[11431] 35 40 45
[11432] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[11433] 50 55 60
[11434] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[11435] 65 70 75 80
[11436] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[11437] 85 90 95
[11438] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[11439] 100 105 110
[11440] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[11441] 115 120 125
[11442] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11443] 130 135 140
[11444] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11445] 145 150 155 160
[11446] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[11447] 165 170 175
[11448] Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Ala Phe
[11449] 180 185 190
[11450] Ser Ser Tyr Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg
[11451] 195 200 205
[11452] Glu Phe Val Ala Leu Ile Arg Trp Ser Asp Gly Ile Thr Gly Tyr Val
[11453] 210 215 220
[11454] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
[11455] 225 230 235 240
[11456] Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val
[11457] 245 250 255
[11458] Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Val Arg Pro Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly
[11459] 260 265 270
[11460] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11461] 275 280 285
[11462] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[11463] 290 295 300
[11464] Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[11465] 305 310 315 320

[11466] Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[11467] 325 330 335
[11468] Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
[11469] 340 345 350
[11470] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
[11471] 355 360 365
[11472] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[11473] 370 375 380
[11474] Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
[11475] 385 390 395 400
[11476] Val Thr Val Ser Ser
[11477] 405
[11478] <210> 757
[11479] <211> 405
[11480] <212> PRT
[11481] <213> 人工序列
[11482] <220>
[11483] <223> 纳米抗体序列
[11484] <400> 757
[11485] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11486] 1 5 10 15
[11487] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[11488] 20 25 30
[11489] Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
[11490] 35 40 45
[11491] Ser Cys Phe Thr Ser Ser Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[11492] 50 55 60
[11493] Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Ala Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[11494] 65 70 75 80
[11495] Leu Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[11496] 85 90 95
[11497] Ala Ala Val Asn Thr Phe Asp Glu Ser Ala Tyr Ala Ala Phe Ala Cys
[11498] 100 105 110
[11499] Tyr Asp Val Val Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[11500] 115 120 125
[11501] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11502] 130 135 140
[11503] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11504] 145 150 155 160

[11505] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[11506] 165 170 175
[11507] Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ala Gly Gly Thr Phe
[11508] 180 185 190
[11509] Ser Ser Tyr Ala Thr Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
[11510] 195 200 205
[11511] Glu Phe Val Ala Val Phe Arg Trp Ser Asp Ser His Thr Ala Tyr Ala
[11512] 210 215 220
[11513] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn
[11514] 225 230 235 240
[11515] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile
[11516] 245 250 255
[11517] Tyr Tyr Cys Thr Thr Ala Thr Arg Pro Gly Glu Trp Asp Tyr Trp Gly
[11518] 260 265 270
[11519] Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11520] 275 280 285
[11521] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[11522] 290 295 300
[11523] Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
[11524] 305 310 315 320
[11525] Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[11526] 325 330 335
[11527] Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp
[11528] 340 345 350
[11529] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
[11530] 355 360 365
[11531] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[11532] 370 375 380
[11533] Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu
[11534] 385 390 395 400
[11535] Val Thr Val Ser Ser
[11536] 405
[11537] <210> 758
[11538] <211> 398
[11539] <212> PRT
[11540] <213> 人工序列
[11541] <220>
[11542] <223> 纳米抗体序列
[11543] <400> 758

[11544] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[11545] 1 5 10 15
[11546] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[11547] 20 25 30
[11548] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[11549] 35 40 45
[11550] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[11551] 50 55 60
[11552] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[11553] 65 70 75 80
[11554] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11555] 85 90 95
[11556] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[11557] 100 105 110
[11558] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11559] 115 120 125
[11560] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[11561] 130 135 140
[11562] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
[11563] 145 150 155 160
[11564] Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
[11565] 165 170 175
[11566] Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
[11567] 180 185 190
[11568] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser
[11569] 195 200 205
[11570] Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[11571] 210 215 220
[11572] Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu
[11573] 225 230 235 240
[11574] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu
[11575] 245 250 255
[11576] Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
[11577] 260 265 270
[11578] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
[11579] 275 280 285
[11580] Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
[11581] 290 295 300
[11582] Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val

[11583] 305 310 315 320
[11584] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
[11585] 325 330 335
[11586] Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[11587] 340 345 350
[11588] Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[11589] 355 360 365
[11590] Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
[11591] 370 375 380
[11592] Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11593] 385 390 395
[11594] <210> 759
[11595] <211> 404
[11596] <212> PRT
[11597] <213> 人工序列
[11598] <220>
[11599] <223> 纳米抗体序列
[11600] <400> 759
[11601] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[11602] 1 5 10 15
[11603] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11604] 20 25 30
[11605] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11606] 35 40 45
[11607] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11608] 50 55 60
[11609] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11610] 65 70 75 80
[11611] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11612] 85 90 95
[11613] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11614] 100 105 110
[11615] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11616] 115 120 125
[11617] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11618] 130 135 140
[11619] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[11620] 145 150 155 160
[11621] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg

[11622] 165 170 175
[11623] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Val Gly
[11624] 180 185 190
[11625] Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly Ala Ile
[11626] 195 200 205
[11627] Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys Asp Arg
[11628] 210 215 220
[11629] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[11630] 225 230 235 240
[11631] Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
[11632] 245 250 255
[11633] Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp Gly Gln
[11634] 260 265 270
[11635] Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[11636] 275 280 285
[11637] Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
[11638] 290 295 300
[11639] Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
[11640] 305 310 315 320
[11641] Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[11642] 325 330 335
[11643] Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser
[11644] 340 345 350
[11645] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
[11646] 355 360 365
[11647] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[11648] 370 375 380
[11649] Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
[11650] 385 390 395 400
[11651] Thr Val Ser Ser
[11652] <210> 760
[11653] <211> 124
[11654] <212> PRT
[11655] <213> 人工序列
[11656] <220>
[11657] <223> 纳米抗体序列
[11658] <400> 760
[11659] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11660] 1 5 10 15

[11661] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11662] 20 25 30
[11663] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11664] 35 40 45
[11665] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11666] 50 55 60
[11667] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11668] 65 70 75 80
[11669] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11670] 85 90 95
[11671] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11672] 100 105 110
[11673] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11674] 115 120
[11675] <210> 761
[11676] <211> 124
[11677] <212> PRT
[11678] <213> 人工序列
[11679] <220>
[11680] <223> 纳米抗体序列
[11681] <400> 761
[11682] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11683] 1 5 10 15
[11684] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11685] 20 25 30
[11686] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11687] 35 40 45
[11688] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11689] 50 55 60
[11690] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11691] 65 70 75 80
[11692] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11693] 85 90 95
[11694] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11695] 100 105 110
[11696] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11697] 115 120
[11698] <210> 762
[11699] <211> 124

[11700] <212> PRT
[11701] <213> 人工序列
[11702] <220>
[11703] <223> 纳米抗体序列
[11704] <400> 762
[11705] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11706] 1 5 10 15
[11707] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11708] 20 25 30
[11709] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11710] 35 40 45
[11711] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11712] 50 55 60
[11713] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11714] 65 70 75 80
[11715] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11716] 85 90 95
[11717] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11718] 100 105 110
[11719] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11720] 115 120
[11721] <210> 763
[11722] <211> 124
[11723] <212> PRT
[11724] <213> 人工序列
[11725] <220>
[11726] <223> 纳米抗体序列
[11727] <400> 763
[11728] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11729] 1 5 10 15
[11730] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11731] 20 25 30
[11732] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11733] 35 40 45
[11734] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11735] 50 55 60
[11736] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11737] 65 70 75 80
[11738] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[11739] 85 90 95
[11740] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11741] 100 105 110
[11742] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11743] 115 120
[11744] <210> 764
[11745] <211> 124
[11746] <212> PRT
[11747] <213> 人工序列
[11748] <220>
[11749] <223> 纳米抗体序列
[11750] <400> 764
[11751] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11752] 1 5 10 15
[11753] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11754] 20 25 30
[11755] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11756] 35 40 45
[11757] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11758] 50 55 60
[11759] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11760] 65 70 75 80
[11761] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11762] 85 90 95
[11763] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11764] 100 105 110
[11765] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11766] 115 120
[11767] <210> 765
[11768] <211> 124
[11769] <212> PRT
[11770] <213> 人工序列
[11771] <220>
[11772] <223> 纳米抗体序列
[11773] <400> 765
[11774] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11775] 1 5 10 15
[11776] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11777] 20 25 30

[11778] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11779] 35 40 45
[11780] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11781] 50 55 60
[11782] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11783] 65 70 75 80
[11784] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11785] 85 90 95
[11786] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11787] 100 105 110
[11788] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11789] 115 120
[11790] <210> 766
[11791] <211> 124
[11792] <212> PRT
[11793] <213> 人工序列
[11794] <220>
[11795] <223> 纳米抗体序列
[11796] <400> 766
[11797] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11798] 1 5 10 15
[11799] Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11800] 20 25 30
[11801] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11802] 35 40 45
[11803] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11804] 50 55 60
[11805] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11806] 65 70 75 80
[11807] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11808] 85 90 95
[11809] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11810] 100 105 110
[11811] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11812] 115 120
[11813] <210> 767
[11814] <211> 124
[11815] <212> PRT
[11816] <213> 人工序列

[11817] <220>
[11818] <223> 纳米抗体序列
[11819] <400> 767
[11820] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11821] 1 5 10 15
[11822] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[11823] 20 25 30
[11824] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[11825] 35 40 45
[11826] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[11827] 50 55 60
[11828] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[11829] 65 70 75 80
[11830] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[11831] 85 90 95
[11832] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[11833] 100 105 110
[11834] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11835] 115 120
[11836] <210> 768
[11837] <211> 122
[11838] <212> PRT
[11839] <213> 人工序列
[11840] <220>
[11841] <223> 纳米抗体序列
[11842] <400> 768
[11843] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11844] 1 5 10 15
[11845] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11846] 20 25 30
[11847] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11848] 35 40 45
[11849] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11850] 50 55 60
[11851] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11852] 65 70 75 80
[11853] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11854] 85 90 95
[11855] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[11856] 100 105 110

[11857] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[11858] 115 120

[11859] <210> 769

[11860] <211> 122

[11861] <212> PRT

[11862] <213> 人工序列

[11863] <220>

[11864] <223> 纳米抗体序列

[11865] <400> 769

[11866] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11867] 1 5 10 15

[11868] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[11869] 20 25 30

[11870] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[11871] 35 40 45

[11872] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[11873] 50 55 60

[11874] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[11875] 65 70 75 80

[11876] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[11877] 85 90 95

[11878] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[11879] 100 105 110

[11880] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[11881] 115 120

[11882] <210> 770

[11883] <211> 122

[11884] <212> PRT

[11885] <213> 人工序列

[11886] <220>

[11887] <223> 纳米抗体序列

[11888] <400> 770

[11889] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11890] 1 5 10 15

[11891] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[11892] 20 25 30

[11893] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[11894] 35 40 45

[11895] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11896] 50 55 60
[11897] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11898] 65 70 75 80
[11899] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11900] 85 90 95
[11901] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11902] 100 105 110
[11903] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11904] 115 120
[11905] <210> 771
[11906] <211> 122
[11907] <212> PRT
[11908] <213> 人工序列
[11909] <220>
[11910] <223> 纳米抗体序列
[11911] <400> 771
[11912] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11913] 1 5 10 15
[11914] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[11915] 20 25 30
[11916] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[11917] 35 40 45
[11918] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[11919] 50 55 60
[11920] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[11921] 65 70 75 80
[11922] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[11923] 85 90 95
[11924] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[11925] 100 105 110
[11926] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[11927] 115 120
[11928] <210> 772
[11929] <211> 122
[11930] <212> PRT
[11931] <213> 人工序列
[11932] <220>
[11933] <223> 纳米抗体序列

[11934] <400> 772

[11935] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11936] 1 5 10 15

[11937] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[11938] 20 25 30

[11939] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[11940] 35 40 45

[11941] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[11942] 50 55 60

[11943] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Gly Asn Thr Met Tyr Leu Gln

[11944] 65 70 75 80

[11945] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[11946] 85 90 95

[11947] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[11948] 100 105 110

[11949] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[11950] 115 120

[11951] <210> 773

[11952] <211> 122

[11953] <212> PRT

[11954] <213> 人工序列

[11955] <220>

[11956] <223> 纳米抗体序列

[11957] <400> 773

[11958] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11959] 1 5 10 15

[11960] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[11961] 20 25 30

[11962] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[11963] 35 40 45

[11964] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[11965] 50 55 60

[11966] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[11967] 65 70 75 80

[11968] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[11969] 85 90 95

[11970] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[11971] 100 105 110

[11972] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[11973] 115 120

[11974] <210> 774

[11975] <211> 122

[11976] <212> PRT

[11977] <213> 人工序列

[11978] <220>

[11979] <223> 纳米抗体序列

[11980] <400> 774

[11981] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11982] 1 5 10 15

[11983] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[11984] 20 25 30

[11985] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[11986] 35 40 45

[11987] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[11988] 50 55 60

[11989] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ile Thr Met Tyr Leu Gln

[11990] 65 70 75 80

[11991] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[11992] 85 90 95

[11993] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[11994] 100 105 110

[11995] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[11996] 115 120

[11997] <210> 775

[11998] <211> 122

[11999] <212> PRT

[12000] <213> 人工序列

[12001] <220>

[12002] <223> 纳米抗体序列

[12003] <400> 775

[12004] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12005] 1 5 10 15

[12006] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[12007] 20 25 30

[12008] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[12009] 35 40 45

[12010] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[12011] 50 55 60

[12012] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Gly Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[12013] 65 70 75 80
[12014] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12015] 85 90 95
[12016] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12017] 100 105 110
[12018] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12019] 115 120
[12020] <210> 776
[12021] <211> 122
[12022] <212> PRT
[12023] <213> 人工序列
[12024] <220>
[12025] <223> 纳米抗体序列
[12026] <400> 776
[12027] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12028] 1 5 10 15
[12029] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12030] 20 25 30
[12031] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12032] 35 40 45
[12033] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12034] 50 55 60
[12035] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12036] 65 70 75 80
[12037] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12038] 85 90 95
[12039] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12040] 100 105 110
[12041] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12042] 115 120
[12043] <210> 777
[12044] <211> 122
[12045] <212> PRT
[12046] <213> 人工序列
[12047] <220>
[12048] <223> 纳米抗体序列
[12049] <400> 777
[12050] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12051] 1 5 10 15

[12052] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[12053] 20 25 30

[12054] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[12055] 35 40 45

[12056] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[12057] 50 55 60

[12058] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gly Asn Thr Met Tyr Leu Gln

[12059] 65 70 75 80

[12060] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[12061] 85 90 95

[12062] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[12063] 100 105 110

[12064] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12065] 115 120

[12066] <210> 778

[12067] <211> 122

[12068] <212> PRT

[12069] <213> 人工序列

[12070] <220>

[12071] <223> 纳米抗体序列

[12072] <400> 778

[12073] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12074] 1 5 10 15

[12075] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[12076] 20 25 30

[12077] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[12078] 35 40 45

[12079] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[12080] 50 55 60

[12081] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln

[12082] 65 70 75 80

[12083] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

[12084] 85 90 95

[12085] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp

[12086] 100 105 110

[12087] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12088] 115 120

[12089] <210> 779

[12090] <211> 122
[12091] <212> PRT
[12092] <213> 人工序列
[12093] <220>
[12094] <223> 纳米抗体序列
[12095] <400> 779
[12096] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12097] 1 5 10 15
[12098] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12099] 20 25 30
[12100] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12101] 35 40 45
[12102] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12103] 50 55 60
[12104] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12105] 65 70 75 80
[12106] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12107] 85 90 95
[12108] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12109] 100 105 110
[12110] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12111] 115 120
[12112] <210> 780
[12113] <211> 122
[12114] <212> PRT
[12115] <213> 人工序列
[12116] <220>
[12117] <223> 纳米抗体序列
[12118] <400> 780
[12119] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12120] 1 5 10 15
[12121] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12122] 20 25 30
[12123] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12124] 35 40 45
[12125] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12126] 50 55 60
[12127] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[12128] 65 70 75 80

[12129] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12130] 85 90 95
[12131] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12132] 100 105 110
[12133] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12134] 115 120
[12135] <210> 781
[12136] <211> 122
[12137] <212> PRT
[12138] <213> 人工序列
[12139] <220>
[12140] <223> 纳米抗体序列
[12141] <400> 781
[12142] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12143] 1 5 10 15
[12144] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12145] 20 25 30
[12146] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12147] 35 40 45
[12148] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12149] 50 55 60
[12150] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gly Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[12151] 65 70 75 80
[12152] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12153] 85 90 95
[12154] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12155] 100 105 110
[12156] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12157] 115 120
[12158] <210> 782
[12159] <211> 122
[12160] <212> PRT
[12161] <213> 人工序列
[12162] <220>
[12163] <223> 纳米抗体序列
[12164] <400> 782
[12165] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12166] 1 5 10 15
[12167] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[12168] 20 25 30
[12169] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12170] 35 40 45
[12171] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12172] 50 55 60
[12173] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[12174] 65 70 75 80
[12175] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12176] 85 90 95
[12177] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12178] 100 105 110
[12179] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12180] 115 120
[12181] <210> 783
[12182] <211> 122
[12183] <212> PRT
[12184] <213> 人工序列
[12185] <220>
[12186] <223> 纳米抗体序列
[12187] <400> 783
[12188] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12189] 1 5 10 15
[12190] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12191] 20 25 30
[12192] Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12193] 35 40 45
[12194] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12195] 50 55 60
[12196] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln
[12197] 65 70 75 80
[12198] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12199] 85 90 95
[12200] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12201] 100 105 110
[12202] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12203] 115 120
[12204] <210> 784
[12205] <211> 122
[12206] <212> PRT

[12207] <213> 人工序列
[12208] <220>
[12209] <223> 纳米抗体序列
[12210] <400> 784
[12211] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12212] 1 5 10 15
[12213] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Leu
[12214] 20 25 30
[12215] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12216] 35 40 45
[12217] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12218] 50 55 60
[12219] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12220] 65 70 75 80
[12221] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12222] 85 90 95
[12223] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12224] 100 105 110
[12225] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12226] 115 120
[12227] <210> 785
[12228] <211> 122
[12229] <212> PRT
[12230] <213> 人工序列
[12231] <220>
[12232] <223> 纳米抗体序列
[12233] <400> 785
[12234] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12235] 1 5 10 15
[12236] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12237] 20 25 30
[12238] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12239] 35 40 45
[12240] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12241] 50 55 60
[12242] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Leu Tyr Leu Gln
[12243] 65 70 75 80
[12244] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12245] 85 90 95

[12246] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12247] 100 105 110
[12248] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12249] 115 120
[12250] <210> 786
[12251] <211> 122
[12252] <212> PRT
[12253] <213> 人工序列
[12254] <220>
[12255] <223> 纳米抗体序列
[12256] <400> 786
[12257] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12258] 1 5 10 15
[12259] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12260] 20 25 30
[12261] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12262] 35 40 45
[12263] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12264] 50 55 60
[12265] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12266] 65 70 75 80
[12267] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12268] 85 90 95
[12269] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Thr Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12270] 100 105 110
[12271] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12272] 115 120
[12273] <210> 787
[12274] <211> 122
[12275] <212> PRT
[12276] <213> 人工序列
[12277] <220>
[12278] <223> 纳米抗体序列
[12279] <400> 787
[12280] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12281] 1 5 10 15
[12282] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12283] 20 25 30
[12284] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[12285] 35 40 45
[12286] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12287] 50 55 60
[12288] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12289] 65 70 75 80
[12290] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12291] 85 90 95
[12292] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12293] 100 105 110
[12294] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12295] 115 120
[12296] <210> 788
[12297] <211> 122
[12298] <212> PRT
[12299] <213> 人工序列
[12300] <220>
[12301] <223> 纳米抗体序列
[12302] <400> 788
[12303] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12304] 1 5 10 15
[12305] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Val
[12306] 20 25 30
[12307] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12308] 35 40 45
[12309] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12310] 50 55 60
[12311] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Met Tyr Leu Gln
[12312] 65 70 75 80
[12313] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12314] 85 90 95
[12315] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12316] 100 105 110
[12317] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12318] 115 120
[12319] <210> 789
[12320] <211> 122
[12321] <212> PRT
[12322] <213> 人工序列
[12323] <220>

[12324] <223> 纳米抗体序列
[12325] <400> 789
[12326] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12327] 1 5 10 15
[12328] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[12329] 20 25 30
[12330] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[12331] 35 40 45
[12332] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[12333] 50 55 60
[12334] Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Gly Ile Thr Val Tyr Leu Gln
[12335] 65 70 75 80
[12336] Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[12337] 85 90 95
[12338] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ser Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[12339] 100 105 110
[12340] Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12341] 115 120
[12342] <210> 790
[12343] <211> 123
[12344] <212> PRT
[12345] <213> 人工序列
[12346] <220>
[12347] <223> 纳米抗体序列
[12348] <400> 790
[12349] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12350] 1 5 10 15
[12351] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12352] 20 25 30
[12353] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12354] 35 40 45
[12355] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12356] 50 55 60
[12357] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[12358] 65 70 75 80
[12359] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12360] 85 90 95
[12361] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12362] 100 105 110

[12363] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12364] 115 120
[12365] <210> 791
[12366] <211> 123
[12367] <212> PRT
[12368] <213> 人工序列
[12369] <220>
[12370] <223> 纳米抗体序列
[12371] <400> 791
[12372] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12373] 1 5 10 15
[12374] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12375] 20 25 30
[12376] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12377] 35 40 45
[12378] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12379] 50 55 60
[12380] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[12381] 65 70 75 80
[12382] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12383] 85 90 95
[12384] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12385] 100 105 110
[12386] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[12387] 115 120
[12388] <210> 792
[12389] <211> 123
[12390] <212> PRT
[12391] <213> 人工序列
[12392] <220>
[12393] <223> 纳米抗体序列
[12394] <400> 792
[12395] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[12396] 1 5 10 15
[12397] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12398] 20 25 30
[12399] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12400] 35 40 45
[12401] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[12402] 50 55 60

[12403] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr

[12404] 65 70 75 80

[12405] Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12406] 85 90 95

[12407] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr

[12408] 100 105 110

[12409] Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

[12410] 115 120

[12411] <210> 793

[12412] <211> 116

[12413] <212> PRT

[12414] <213> 人工序列

[12415] <220>

[12416] <223> 纳米抗体序列

[12417] <400> 793

[12418] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly

[12419] 1 5 10 15

[12420] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn

[12421] 20 25 30

[12422] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[12423] 35 40 45

[12424] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val

[12425] 50 55 60

[12426] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

[12427] 65 70 75 80

[12428] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12429] 85 90 95

[12430] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[12431] 100 105 110

[12432] Thr Val Ser Ser

[12433] 115

[12434] <210> 794

[12435] <211> 116

[12436] <212> PRT

[12437] <213> 人工序列

[12438] <220>

[12439] <223> 纳米抗体序列

[12440] <400> 794

[12441] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asp
[12442] 1 5 10 15
[12443] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12444] 20 25 30
[12445] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12446] 35 40 45
[12447] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12448] 50 55 60
[12449] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Asp
[12450] 65 70 75 80
[12451] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12452] 85 90 95
[12453] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12454] 100 105 110
[12455] Thr Val Ser Ser
[12456] 115
[12457] <210> 795
[12458] <211> 116
[12459] <212> PRT
[12460] <213> 人工序列
[12461] <220>
[12462] <223> 纳米抗体序列
[12463] <400> 795
[12464] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Asp
[12465] 1 5 10 15
[12466] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12467] 20 25 30
[12468] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12469] 35 40 45
[12470] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12471] 50 55 60
[12472] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Asp
[12473] 65 70 75 80
[12474] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12475] 85 90 95
[12476] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12477] 100 105 110
[12478] Thr Val Ser Ser
[12479] 115

[12480] <210> 796
[12481] <211> 116
[12482] <212> PRT
[12483] <213> 人工序列
[12484] <220>
[12485] <223> 纳米抗体序列
[12486] <400> 796
[12487] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Asp
[12488] 1 5 10 15
[12489] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12490] 20 25 30
[12491] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12492] 35 40 45
[12493] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val
[12494] 50 55 60
[12495] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Asp
[12496] 65 70 75 80
[12497] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12498] 85 90 95
[12499] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12500] 100 105 110
[12501] Thr Val Ser Ser
[12502] 115
[12503] <210> 797
[12504] <211> 116
[12505] <212> PRT
[12506] <213> 人工序列
[12507] <220>
[12508] <223> 纳米抗体序列
[12509] <400> 797
[12510] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12511] 1 5 10 15
[12512] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12513] 20 25 30
[12514] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12515] 35 40 45
[12516] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val
[12517] 50 55 60
[12518] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

[12519] 65 70 75 80
[12520] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12521] 85 90 95
[12522] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12523] 100 105 110
[12524] Thr Val Ser Ser
[12525] 115
[12526] <210> 798
[12527] <211> 116
[12528] <212> PRT
[12529] <213> 人工序列
[12530] <220>
[12531] <223> 纳米抗体序列
[12532] <400> 798
[12533] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Asp
[12534] 1 5 10 15
[12535] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12536] 20 25 30
[12537] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12538] 35 40 45
[12539] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12540] 50 55 60
[12541] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Asp
[12542] 65 70 75 80
[12543] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12544] 85 90 95
[12545] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12546] 100 105 110
[12547] Thr Val Ser Ser
[12548] 115
[12549] <210> 799
[12550] <211> 116
[12551] <212> PRT
[12552] <213> 人工序列
[12553] <220>
[12554] <223> 纳米抗体序列
[12555] <400> 799
[12556] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Asp
[12557] 1 5 10 15

[12558] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12559] 20 25 30
[12560] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12561] 35 40 45
[12562] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12563] 50 55 60
[12564] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[12565] 65 70 75 80
[12566] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12567] 85 90 95
[12568] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12569] 100 105 110
[12570] Thr Val Ser Ser
[12571] 115
[12572] <210> 800
[12573] <211> 116
[12574] <212> PRT
[12575] <213> 人工序列
[12576] <220>
[12577] <223> 纳米抗体序列
[12578] <400> 800
[12579] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
[12580] 1 5 10 15
[12581] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Ser Ile Asn
[12582] 20 25 30
[12583] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12584] 35 40 45
[12585] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12586] 50 55 60
[12587] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Asp
[12588] 65 70 75 80
[12589] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12590] 85 90 95
[12591] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12592] 100 105 110
[12593] Thr Val Ser Ser
[12594] 115
[12595] <210> 801
[12596] <211> 116

[12597] <212> PRT
[12598] <213> 人工序列
[12599] <220>
[12600] <223> 纳米抗体序列
[12601] <400> 801
[12602] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[12603] 1 5 10 15
[12604] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ile Asn
[12605] 20 25 30
[12606] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12607] 35 40 45
[12608] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12609] 50 55 60
[12610] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[12611] 65 70 75 80
[12612] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12613] 85 90 95
[12614] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[12615] 100 105 110
[12616] Thr Val Ser Ser
[12617] 115
[12618] <210> 802
[12619] <211> 116
[12620] <212> PRT
[12621] <213> 人工序列
[12622] <220>
[12623] <223> 纳米抗体序列
[12624] <400> 802
[12625] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[12626] 1 5 10 15
[12627] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[12628] 20 25 30
[12629] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12630] 35 40 45
[12631] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12632] 50 55 60
[12633] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[12634] 65 70 75 80
[12635] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12636] 85 90 95
[12637] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[12638] 100 105 110
[12639] Thr Val Ser Ser
[12640] 115
[12641] <210> 803
[12642] <211> 116
[12643] <212> PRT
[12644] <213> 人工序列
[12645] <220>
[12646] <223> 纳米抗体序列
[12647] <400> 803
[12648] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
[12649] 1 5 10 15
[12650] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Asn Thr Ile Asn
[12651] 20 25 30
[12652] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12653] 35 40 45
[12654] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asn Ser Val
[12655] 50 55 60
[12656] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
[12657] 65 70 75 80
[12658] Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12659] 85 90 95
[12660] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
[12661] 100 105 110
[12662] Thr Val Ser Ser
[12663] 115
[12664] <210> 804
[12665] <211> 123
[12666] <212> PRT
[12667] <213> 人工序列
[12668] <220>
[12669] <223> 纳米抗体序列
[12670] <400> 804
[12671] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12672] 1 5 10 15
[12673] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12674] 20 25 30

[12675] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12676] 35 40 45
[12677] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12678] 50 55 60
[12679] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[12680] 65 70 75 80
[12681] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12682] 85 90 95
[12683] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12684] 100 105 110
[12685] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12686] 115 120
[12687] <210> 805
[12688] <211> 123
[12689] <212> PRT
[12690] <213> 人工序列
[12691] <220>
[12692] <223> 纳米抗体序列
[12693] <400> 805
[12694] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12695] 1 5 10 15
[12696] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12697] 20 25 30
[12698] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12699] 35 40 45
[12700] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12701] 50 55 60
[12702] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Leu Tyr
[12703] 65 70 75 80
[12704] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12705] 85 90 95
[12706] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12707] 100 105 110
[12708] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12709] 115 120
[12710] <210> 806
[12711] <211> 123
[12712] <212> PRT
[12713] <213> 人工序列

[12714] <220>
[12715] <223> 纳米抗体序列
[12716] <400> 806
[12717] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12718] 1 5 10 15
[12719] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12720] 20 25 30
[12721] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12722] 35 40 45
[12723] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12724] 50 55 60
[12725] Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[12726] 65 70 75 80
[12727] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12728] 85 90 95
[12729] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12730] 100 105 110
[12731] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12732] 115 120
[12733] <210> 807
[12734] <211> 116
[12735] <212> PRT
[12736] <213> 人工序列
[12737] <220>
[12738] <223> 纳米抗体序列
[12739] <400> 807
[12740] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12741] 1 5 10 15
[12742] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ile Asn
[12743] 20 25 30
[12744] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12745] 35 40 45
[12746] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[12747] 50 55 60
[12748] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[12749] 65 70 75 80
[12750] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12751] 85 90 95
[12752] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[12753] 100 105 110

[12754] Thr Val Ser Ser

[12755] 115

[12756] <210> 808

[12757] <211> 123

[12758] <212> PRT

[12759] <213> 人工序列

[12760] <220>

[12761] <223> 纳米抗体序列

[12762] <400> 808

[12763] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12764] 1 5 10 15

[12765] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[12766] 20 25 30

[12767] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[12768] 35 40 45

[12769] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[12770] 50 55 60

[12771] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[12772] 65 70 75 80

[12773] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12774] 85 90 95

[12775] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr

[12776] 100 105 110

[12777] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12778] 115 120

[12779] <210> 809

[12780] <211> 123

[12781] <212> PRT

[12782] <213> 人工序列

[12783] <220>

[12784] <223> 纳米抗体序列

[12785] <400> 809

[12786] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12787] 1 5 10 15

[12788] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[12789] 20 25 30

[12790] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[12791] 35 40 45

[12792] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12793] 50 55 60
[12794] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[12795] 65 70 75 80
[12796] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12797] 85 90 95
[12798] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12799] 100 105 110
[12800] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12801] 115 120
[12802] <210> 810
[12803] <211> 124
[12804] <212> PRT
[12805] <213> 人工序列
[12806] <220>
[12807] <223> 纳米抗体序列
[12808] <400> 810
[12809] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12810] 1 5 10 15
[12811] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[12812] 20 25 30
[12813] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[12814] 35 40 45
[12815] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[12816] 50 55 60
[12817] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[12818] 65 70 75 80
[12819] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[12820] 85 90 95
[12821] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[12822] 100 105 110
[12823] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12824] 115 120
[12825] <210> 811
[12826] <211> 124
[12827] <212> PRT
[12828] <213> 人工序列
[12829] <220>
[12830] <223> 纳米抗体序列

[12831] <400> 811

[12832] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12833] 1 5 10 15

[12834] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His

[12835] 20 25 30

[12836] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

[12837] 35 40 45

[12838] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[12839] 50 55 60

[12840] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

[12841] 65 70 75 80

[12842] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[12843] 85 90 95

[12844] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala

[12845] 100 105 110

[12846] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12847] 115 120

[12848] <210> 812

[12849] <211> 123

[12850] <212> PRT

[12851] <213> 人工序列

[12852] <220>

[12853] <223> 纳米抗体序列

[12854] <400> 812

[12855] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12856] 1 5 10 15

[12857] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[12858] 20 25 30

[12859] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[12860] 35 40 45

[12861] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[12862] 50 55 60

[12863] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[12864] 65 70 75 80

[12865] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12866] 85 90 95

[12867] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr

[12868] 100 105 110

[12869] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12870] 115 120

[12871] <210> 813

[12872] <211> 123

[12873] <212> PRT

[12874] <213> 人工序列

[12875] <220>

[12876] <223> 纳米抗体序列

[12877] <400> 813

[12878] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12879] 1 5 10 15

[12880] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[12881] 20 25 30

[12882] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

[12883] 35 40 45

[12884] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[12885] 50 55 60

[12886] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[12887] 65 70 75 80

[12888] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[12889] 85 90 95

[12890] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr

[12891] 100 105 110

[12892] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[12893] 115 120

[12894] <210> 814

[12895] <211> 123

[12896] <212> PRT

[12897] <213> 人工序列

[12898] <220>

[12899] <223> 纳米抗体序列

[12900] <400> 814

[12901] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12902] 1 5 10 15

[12903] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[12904] 20 25 30

[12905] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[12906] 35 40 45

[12907] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[12908] 50 55 60

[12909] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[12910] 65 70 75 80
[12911] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12912] 85 90 95
[12913] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12914] 100 105 110
[12915] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12916] 115 120
[12917] <210> 815
[12918] <211> 123
[12919] <212> PRT
[12920] <213> 人工序列
[12921] <220>
[12922] <223> 纳米抗体序列
[12923] <400> 815
[12924] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12925] 1 5 10 15
[12926] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[12927] 20 25 30
[12928] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[12929] 35 40 45
[12930] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Thr Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[12931] 50 55 60
[12932] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[12933] 65 70 75 80
[12934] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12935] 85 90 95
[12936] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[12937] 100 105 110
[12938] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[12939] 115 120
[12940] <210> 816
[12941] <211> 116
[12942] <212> PRT
[12943] <213> 人工序列
[12944] <220>
[12945] <223> 纳米抗体序列
[12946] <400> 816
[12947] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[12948] 1 5 10 15
[12949] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[12950] 20 25 30
[12951] Trp Phe Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12952] 35 40 45
[12953] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[12954] 50 55 60
[12955] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[12956] 65 70 75 80
[12957] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12958] 85 90 95
[12959] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12960] 100 105 110
[12961] Thr Val Ser Ser
[12962] 115
[12963] <210> 817
[12964] <211> 116
[12965] <212> PRT
[12966] <213> 人工序列
[12967] <220>
[12968] <223> 纳米抗体序列
[12969] <400> 817
[12970] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12971] 1 5 10 15
[12972] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[12973] 20 25 30
[12974] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12975] 35 40 45
[12976] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[12977] 50 55 60
[12978] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[12979] 65 70 75 80
[12980] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[12981] 85 90 95
[12982] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[12983] 100 105 110
[12984] Thr Val Ser Ser
[12985] 115
[12986] <210> 818

[12987] <211> 116
[12988] <212> PRT
[12989] <213> 人工序列
[12990] <220>
[12991] <223> 纳米抗体序列
[12992] <400> 818
[12993] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[12994] 1 5 10 15
[12995] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[12996] 20 25 30
[12997] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[12998] 35 40 45
[12999] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[13000] 50 55 60
[13001] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[13002] 65 70 75 80
[13003] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13004] 85 90 95
[13005] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13006] 100 105 110
[13007] Thr Val Ser Ser
[13008] 115
[13009] <210> 819
[13010] <211> 122
[13011] <212> PRT
[13012] <213> 人工序列
[13013] <220>
[13014] <223> 纳米抗体序列
[13015] <400> 819
[13016] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13017] 1 5 10 15
[13018] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13019] 20 25 30
[13020] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13021] 35 40 45
[13022] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13023] 50 55 60
[13024] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13025] 65 70 75 80

[13026] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13027] 85 90 95
[13028] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13029] 100 105 110
[13030] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13031] 115 120
[13032] <210> 820
[13033] <211> 122
[13034] <212> PRT
[13035] <213> 人工序列
[13036] <220>
[13037] <223> 纳米抗体序列
[13038] <400> 820
[13039] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13040] 1 5 10 15
[13041] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13042] 20 25 30
[13043] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13044] 35 40 45
[13045] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13046] 50 55 60
[13047] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13048] 65 70 75 80
[13049] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13050] 85 90 95
[13051] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13052] 100 105 110
[13053] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13054] 115 120
[13055] <210> 821
[13056] <211> 122
[13057] <212> PRT
[13058] <213> 人工序列
[13059] <220>
[13060] <223> 纳米抗体序列
[13061] <400> 821
[13062] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13063] 1 5 10 15
[13064] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Leu

[13065] 20 25 30
[13066] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13067] 35 40 45
[13068] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13069] 50 55 60
[13070] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13071] 65 70 75 80
[13072] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13073] 85 90 95
[13074] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13075] 100 105 110
[13076] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13077] 115 120
[13078] <210> 822
[13079] <211> 122
[13080] <212> PRT
[13081] <213> 人工序列
[13082] <220>
[13083] <223> 纳米抗体序列
[13084] <400> 822
[13085] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13086] 1 5 10 15
[13087] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Leu
[13088] 20 25 30
[13089] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13090] 35 40 45
[13091] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13092] 50 55 60
[13093] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13094] 65 70 75 80
[13095] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13096] 85 90 95
[13097] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13098] 100 105 110
[13099] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13100] 115 120
[13101] <210> 823
[13102] <211> 124
[13103] <212> PRT

[13104] <213> 人工序列
[13105] <220>
[13106] <223> 纳米抗体序列
[13107] <400> 823
[13108] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13109] 1 5 10 15
[13110] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[13111] 20 25 30
[13112] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[13113] 35 40 45
[13114] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13115] 50 55 60
[13116] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13117] 65 70 75 80
[13118] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[13119] 85 90 95
[13120] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[13121] 100 105 110
[13122] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13123] 115 120
[13124] <210> 824
[13125] <211> 124
[13126] <212> PRT
[13127] <213> 人工序列
[13128] <220>
[13129] <223> 纳米抗体序列
[13130] <400> 824
[13131] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13132] 1 5 10 15
[13133] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[13134] 20 25 30
[13135] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[13136] 35 40 45
[13137] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13138] 50 55 60
[13139] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13140] 65 70 75 80
[13141] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[13142] 85 90 95

[13143] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[13144] 100 105 110
[13145] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13146] 115 120
[13147] <210> 825
[13148] <211> 116
[13149] <212> PRT
[13150] <213> 人工序列
[13151] <220>
[13152] <223> 纳米抗体序列
[13153] <400> 825
[13154] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13155] 1 5 10 15
[13156] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[13157] 20 25 30
[13158] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[13159] 35 40 45
[13160] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[13161] 50 55 60
[13162] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[13163] 65 70 75 80
[13164] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13165] 85 90 95
[13166] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13167] 100 105 110
[13168] Thr Val Ser Ser
[13169] 115
[13170] <210> 826
[13171] <211> 371
[13172] <212> PRT
[13173] <213> 人工序列
[13174] <220>
[13175] <223> 纳米抗体序列
[13176] <400> 826
[13177] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13178] 1 5 10 15
[13179] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13180] 20 25 30
[13181] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala

[13182] 35 40 45
[13183] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13184] 50 55 60
[13185] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13186] 65 70 75 80
[13187] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13188] 85 90 95
[13189] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13190] 100 105 110
[13191] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[13192] 115 120 125
[13193] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[13194] 130 135 140
[13195] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[13196] 145 150 155 160
[13197] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[13198] 165 170 175
[13199] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[13200] 180 185 190
[13201] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[13202] 195 200 205
[13203] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[13204] 210 215 220
[13205] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[13206] 225 230 235 240
[13207] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[13208] 245 250 255
[13209] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[13210] 260 265 270
[13211] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn Trp
[13212] 275 280 285
[13213] Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
[13214] 290 295 300
[13215] Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13216] 305 310 315 320
[13217] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13218] 325 330 335
[13219] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
[13220] 340 345 350

[13221] Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[13222] 355 360 365
[13223] Val Ser Ser
[13224] 370
[13225] <210> 827
[13226] <211> 371
[13227] <212> PRT
[13228] <213> 人工序列
[13229] <220>
[13230] <223> 纳米抗体序列
[13231] <400> 827
[13232] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13233] 1 5 10 15
[13234] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[13235] 20 25 30
[13236] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[13237] 35 40 45
[13238] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[13239] 50 55 60
[13240] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[13241] 65 70 75 80
[13242] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13243] 85 90 95
[13244] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13245] 100 105 110
[13246] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[13247] 115 120 125
[13248] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[13249] 130 135 140
[13250] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[13251] 145 150 155 160
[13252] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[13253] 165 170 175
[13254] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[13255] 180 185 190
[13256] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[13257] 195 200 205
[13258] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[13259] 210 215 220

[13260] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13261] 225 230 235 240
[13262] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[13263] 245 250 255
[13264] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[13265] 260 265 270
[13266] Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro
[13267] 275 280 285
[13268] Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp
[13269] 290 295 300
[13270] Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
[13271] 305 310 315 320
[13272] Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
[13273] 325 330 335
[13274] Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val
[13275] 340 345 350
[13276] Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[13277] 355 360 365
[13278] Val Ser Ser
[13279] 370
[13280] <210> 828
[13281] <211> 377
[13282] <212> PRT
[13283] <213> 人工序列
[13284] <220>
[13285] <223> 纳米抗体序列
[13286] <400> 828
[13287] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13288] 1 5 10 15
[13289] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13290] 20 25 30
[13291] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13292] 35 40 45
[13293] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13294] 50 55 60
[13295] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13296] 65 70 75 80
[13297] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13298] 85 90 95

[13299] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13300] 100 105 110
[13301] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[13302] 115 120 125
[13303] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[13304] 130 135 140
[13305] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[13306] 145 150 155 160
[13307] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[13308] 165 170 175
[13309] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[13310] 180 185 190
[13311] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[13312] 195 200 205
[13313] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[13314] 210 215 220
[13315] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[13316] 225 230 235 240
[13317] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[13318] 245 250 255
[13319] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[13320] 260 265 270
[13321] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met Gly
[13322] 275 280 285
[13323] Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile
[13324] 290 295 300
[13325] Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[13326] 305 310 315 320
[13327] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[13328] 325 330 335
[13329] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg
[13330] 340 345 350
[13331] Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp Gly
[13332] 355 360 365
[13333] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13334] 370 375
[13335] <210> 829
[13336] <211> 365
[13337] <212> PRT

[13338] <213> 人工序列

[13339] <220>

[13340] <223> 纳米抗体序列

[13341] <400> 829

[13342] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[13343] 1 5 10 15

[13344] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn

[13345] 20 25 30

[13346] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

[13347] 35 40 45

[13348] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val

[13349] 50 55 60

[13350] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

[13351] 65 70 75 80

[13352] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[13353] 85 90 95

[13354] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[13355] 100 105 110

[13356] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

[13357] 115 120 125

[13358] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

[13359] 130 135 140

[13360] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser

[13361] 145 150 155 160

[13362] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile

[13363] 165 170 175

[13364] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

[13365] 180 185 190

[13366] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

[13367] 195 200 205

[13368] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

[13369] 210 215 220

[13370] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[13371] 225 230 235 240

[13372] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

[13373] 245 250 255

[13374] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

[13375] 260 265 270

[13376] Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln

[13377] 275 280 285
[13378] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp
[13379] 290 295 300
[13380] Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[13381] 305 310 315 320
[13382] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[13383] 325 330 335
[13384] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Leu Asp Leu Ser Thr Val
[13385] 340 345 350
[13386] Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13387] 355 360 365
[13388] <210> 830
[13389] <211> 248
[13390] <212> PRT
[13391] <213> 人工序列
[13392] <220>
[13393] <223> 纳米抗体序列
[13394] <400> 830
[13395] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13396] 1 5 10 15
[13397] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[13398] 20 25 30
[13399] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[13400] 35 40 45
[13401] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13402] 50 55 60
[13403] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13404] 65 70 75 80
[13405] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[13406] 85 90 95
[13407] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[13408] 100 105 110
[13409] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[13410] 115 120 125
[13411] Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[13412] 130 135 140
[13413] Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[13414] 145 150 155 160
[13415] Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[13416] 165 170 175
[13417] Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
[13418] 180 185 190
[13419] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[13420] 195 200 205
[13421] Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
[13422] 210 215 220
[13423] Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
[13424] 225 230 235 240
[13425] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13426] 245
[13427] <210> 831
[13428] <211> 248
[13429] <212> PRT
[13430] <213> 人工序列
[13431] <220>
[13432] <223> 纳米抗体序列
[13433] <400> 831
[13434] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[13435] 1 5 10 15
[13436] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[13437] 20 25 30
[13438] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[13439] 35 40 45
[13440] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[13441] 50 55 60
[13442] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[13443] 65 70 75 80
[13444] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13445] 85 90 95
[13446] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[13447] 100 105 110
[13448] Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
[13449] 115 120 125
[13450] Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
[13451] 130 135 140
[13452] Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His Val Met Gly Trp
[13453] 145 150 155 160
[13454] Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Leu Ile Phe

[13455] 165 170 175
[13456] Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[13457] 180 185 190
[13458] Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[13459] 195 200 205
[13460] Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Glu Ile Gly
[13461] 210 215 220
[13462] Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala His Trp Gly Gln
[13463] 225 230 235 240
[13464] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13465] 245
[13466] <210> 832
[13467] <211> 380
[13468] <212> PRT
[13469] <213> 人工序列
[13470] <220>
[13471] <223> 纳米抗体序列
[13472] <400> 832
[13473] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13474] 1 5 10 15
[13475] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[13476] 20 25 30
[13477] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[13478] 35 40 45
[13479] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13480] 50 55 60
[13481] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13482] 65 70 75 80
[13483] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[13484] 85 90 95
[13485] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[13486] 100 105 110
[13487] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
[13488] 115 120 125
[13489] Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[13490] 130 135 140
[13491] Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[13492] 145 150 155 160
[13493] Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[13494] 165 170 175
[13495] Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu
[13496] 180 185 190
[13497] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
[13498] 195 200 205
[13499] Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
[13500] 210 215 220
[13501] Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln
[13502] 225 230 235 240
[13503] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[13504] 245 250 255
[13505] Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
[13506] 260 265 270
[13507] Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
[13508] 275 280 285
[13509] Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
[13510] 290 295 300
[13511] Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser
[13512] 305 310 315 320
[13513] Glu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
[13514] 325 330 335
[13515] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[13516] 340 345 350
[13517] Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu
[13518] 355 360 365
[13519] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13520] 370 375 380
[13521] <210> 833
[13522] <211> 380
[13523] <212> PRT
[13524] <213> 人工序列
[13525] <220>
[13526] <223> 纳米抗体序列
[13527] <400> 833
[13528] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13529] 1 5 10 15
[13530] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[13531] 20 25 30
[13532] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

[13533] 35 40 45
[13534] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[13535] 50 55 60
[13536] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[13537] 65 70 75 80
[13538] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13539] 85 90 95
[13540] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[13541] 100 105 110
[13542] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[13543] 115 120 125
[13544] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[13545] 130 135 140
[13546] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[13547] 145 150 155 160
[13548] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[13549] 165 170 175
[13550] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[13551] 180 185 190
[13552] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[13553] 195 200 205
[13554] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[13555] 210 215 220
[13556] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[13557] 225 230 235 240
[13558] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[13559] 245 250 255
[13560] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13561] 260 265 270
[13562] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Val Asn Ile His
[13563] 275 280 285
[13564] Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[13565] 290 295 300
[13566] Ala Leu Ile Phe Ser Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[13567] 305 310 315 320
[13568] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[13569] 325 330 335
[13570] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[13571] 340 345 350

[13572] Ala Glu Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Ser Glu Ala
[13573] 355 360 365
[13574] His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13575] 370 375 380
[13576] <210> 834
[13577] <211> 372
[13578] <212> PRT
[13579] <213> 人工序列
[13580] <220>
[13581] <223> 纳米抗体序列
[13582] <400> 834
[13583] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13584] 1 5 10 15
[13585] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[13586] 20 25 30
[13587] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[13588] 35 40 45
[13589] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[13590] 50 55 60
[13591] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[13592] 65 70 75 80
[13593] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13594] 85 90 95
[13595] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[13596] 100 105 110
[13597] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[13598] 115 120 125
[13599] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[13600] 130 135 140
[13601] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[13602] 145 150 155 160
[13603] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[13604] 165 170 175
[13605] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[13606] 180 185 190
[13607] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[13608] 195 200 205
[13609] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[13610] 210 215 220

[13611] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[13612] 225 230 235 240
[13613] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[13614] 245 250 255
[13615] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13616] 260 265 270
[13617] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[13618] 275 280 285
[13619] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[13620] 290 295 300
[13621] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[13622] 305 310 315 320
[13623] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[13624] 325 330 335
[13625] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13626] 340 345 350
[13627] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13628] 355 360 365
[13629] Thr Val Ser Ser
[13630] 370
[13631] <210> 835
[13632] <211> 372
[13633] <212> PRT
[13634] <213> 人工序列
[13635] <220>
[13636] <223> 纳米抗体序列
[13637] <400> 835
[13638] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13639] 1 5 10 15
[13640] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Ser Ser Ile Asn
[13641] 20 25 30
[13642] Trp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[13643] 35 40 45
[13644] Ala Gly Ile Arg Trp Ser Asp Ala Tyr Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
[13645] 50 55 60
[13646] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[13647] 65 70 75 80
[13648] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13649] 85 90 95

[13650] Val Leu Asp Leu Ser Thr Val Arg Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13651] 100 105 110
[13652] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[13653] 115 120 125
[13654] Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
[13655] 130 135 140
[13656] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
[13657] 145 150 155 160
[13658] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
[13659] 165 170 175
[13660] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[13661] 180 185 190
[13662] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[13663] 195 200 205
[13664] Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
[13665] 210 215 220
[13666] Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13667] 225 230 235 240
[13668] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
[13669] 245 250 255
[13670] Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[13671] 260 265 270
[13672] Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Val Gly Trp Phe Arg Gln
[13673] 275 280 285
[13674] Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly
[13675] 290 295 300
[13676] Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[13677] 305 310 315 320
[13678] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
[13679] 325 330 335
[13680] Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly
[13681] 340 345 350
[13682] Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[13683] 355 360 365
[13684] Thr Val Ser Ser
[13685] 370
[13686] <210> 836
[13687] <211> 378
[13688] <212> PRT

[13689] <213> 人工序列

[13690] <220>

[13691] <223> 纳米抗体序列

[13692] <400> 836

[13693] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[13694] 1 5 10 15

[13695] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[13696] 20 25 30

[13697] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile

[13698] 35 40 45

[13699] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu

[13700] 50 55 60

[13701] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[13702] 65 70 75 80

[13703] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[13704] 85 90 95

[13705] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr

[13706] 100 105 110

[13707] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[13708] 115 120 125

[13709] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

[13710] 130 135 140

[13711] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

[13712] 145 150 155 160

[13713] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

[13714] 165 170 175

[13715] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr

[13716] 180 185 190

[13717] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[13718] 195 200 205

[13719] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala

[13720] 210 215 220

[13721] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly

[13722] 225 230 235 240

[13723] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

[13724] 245 250 255

[13725] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[13726] 260 265 270

[13727] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met

[13728] 275 280 285
[13729] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13730] 290 295 300
[13731] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13732] 305 310 315 320
[13733] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13734] 325 330 335
[13735] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13736] 340 345 350
[13737] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13738] 355 360 365
[13739] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13740] 370 375
[13741] <210> 837
[13742] <211> 378
[13743] <212> PRT
[13744] <213> 人工序列
[13745] <220>
[13746] <223> 纳米抗体序列
[13747] <400> 837
[13748] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13749] 1 5 10 15
[13750] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13751] 20 25 30
[13752] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13753] 35 40 45
[13754] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13755] 50 55 60
[13756] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13757] 65 70 75 80
[13758] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13759] 85 90 95
[13760] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13761] 100 105 110
[13762] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[13763] 115 120 125
[13764] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[13765] 130 135 140
[13766] Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

[13767] 145 150 155 160
[13768] Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[13769] 165 170 175
[13770] Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
[13771] 180 185 190
[13772] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
[13773] 195 200 205
[13774] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
[13775] 210 215 220
[13776] Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr
[13777] 225 230 235 240
[13778] Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
[13779] 245 250 255
[13780] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[13781] 260 265 270
[13782] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[13783] 275 280 285
[13784] Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile Gly
[13785] 290 295 300
[13786] Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu Lys
[13787] 305 310 315 320
[13788] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[13789] 325 330 335
[13790] Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
[13791] 340 345 350
[13792] Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr Trp
[13793] 355 360 365
[13794] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[13795] 370 375
[13796] <210> 838
[13797] <211> 401
[13798] <212> PRT
[13799] <213> 人工序列
[13800] <220>
[13801] <223> 纳米抗体序列
[13802] <400> 838
[13803] Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13804] 1 5 10 15
[13805] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

[13806] 20 25 30
[13807] Val Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Ile
[13808] 35 40 45
[13809] Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Ala Val Ser Glu
[13810] 50 55 60
[13811] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[13812] 65 70 75 80
[13813] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13814] 85 90 95
[13815] Thr Ala Asp Gln Glu Phe Gly Tyr Leu Arg Phe Gly Arg Ser Glu Tyr
[13816] 100 105 110
[13817] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[13818] 115 120 125
[13819] Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[13820] 130 135 140
[13821] Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[13822] 145 150 155 160
[13823] Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[13824] 165 170 175
[13825] Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr
[13826] 180 185 190
[13827] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[13828] 195 200 205
[13829] Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala
[13830] 210 215 220
[13831] Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly
[13832] 225 230 235 240
[13833] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
[13834] 245 250 255
[13835] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[13836] 260 265 270
[13837] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Asp Ala Met
[13838] 275 280 285
[13839] Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
[13840] 290 295 300
[13841] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[13842] 305 310 315 320
[13843] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[13844] 325 330 335

[13845] Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
[13846] 340 345 350
[13847] Arg Arg Gly Leu Tyr Tyr Val Trp Asp Ala Asn Asp Tyr Glu Asn Trp
[13848] 355 360 365
[13849] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ala Ala Glu Gln Lys
[13850] 370 375 380
[13851] Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Gly Ala Ala His His His His His
[13852] 385 390 395 400
[13853] His
[13854] <210> 839
[13855] <211> 132
[13856] <212> PRT
[13857] <213> 智人
[13858] <400> 839
[13859] Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys
[13860] 1 5 10 15
[13861] Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn Leu Asn Ile His Asn Arg Asn
[13862] 20 25 30
[13863] Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr
[13864] 35 40 45
[13865] Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser
[13866] 50 55 60
[13867] Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp
[13868] 65 70 75 80
[13869] Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile
[13870] 85 90 95
[13871] Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu
[13872] 100 105 110
[13873] Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Ile Val
[13874] 115 120 125
[13875] His His Val Ala
[13876] 130
[13877] <210> 840
[13878] <211> 133
[13879] <212> PRT
[13880] <213> 智人
[13881] <400> 840
[13882] Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln Lys Pro Glu Ser
[13883] 1 5 10 15

[13884] Cys Pro Pro Val Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Asp Ile Gly Ile Ile
[13885] 20 25 30
[13886] Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser
[13887] 35 40 45
[13888] Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro
[13889] 50 55 60
[13890] Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala
[13891] 65 70 75 80
[13892] Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu
[13893] 85 90 95
[13894] Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln
[13895] 100 105 110
[13896] Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val
[13897] 115 120 125
[13898] Ile His His Val Gln
[13899] 130
[13900] <210> 841
[13901] <211> 115
[13902] <212> PRT
[13903] <213> 人工的
[13904] <220>
[13905] <223> Alb-11 V1
[13906] <400> 841
[13907] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
[13908] 1 5 10 15
[13909] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[13910] 20 25 30
[13911] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[13912] 35 40 45
[13913] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
[13914] 50 55 60
[13915] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
[13916] 65 70 75 80
[13917] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[13918] 85 90 95
[13919] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
[13920] 100 105 110
[13921] Val Ser Ser
[13922] 115

[13923] <210> 842

[13924] <211> 132

[13925] <212> PRT

[13926] <213> 人工的

[13927] <220>

[13928] <223> Alb11 V2

[13929] <400> 842

[13930] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

[13931] 1 5 10 15

[13932] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

[13933] 20 25 30

[13934] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[13935] 35 40 45

[13936] Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

[13937] 50 55 60

[13938] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

[13939] 65 70 75 80

[13940] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[13941] 85 90 95

[13942] Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

[13943] 100 105 110

[13944] Val Ser Ser Ala Ala Ala Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

[13945] 115 120 125

[13946] Asn Gly Ala Ala

[13947] 130

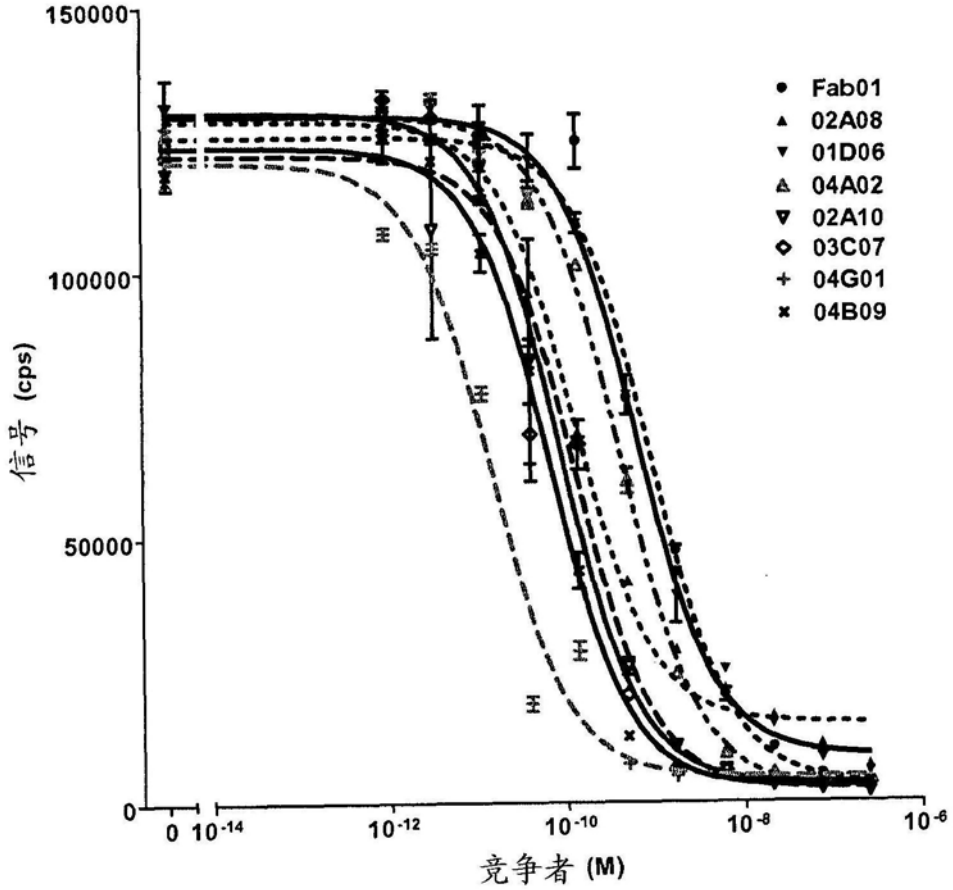

150000
100000
50000
0
信号 (cps)
0 10-14
10-12
10-10
10-8
10-6
竞争者 (M)
Fab01
02A08
01D06
04A02
02A10
03C07
04G01
04B09

图1

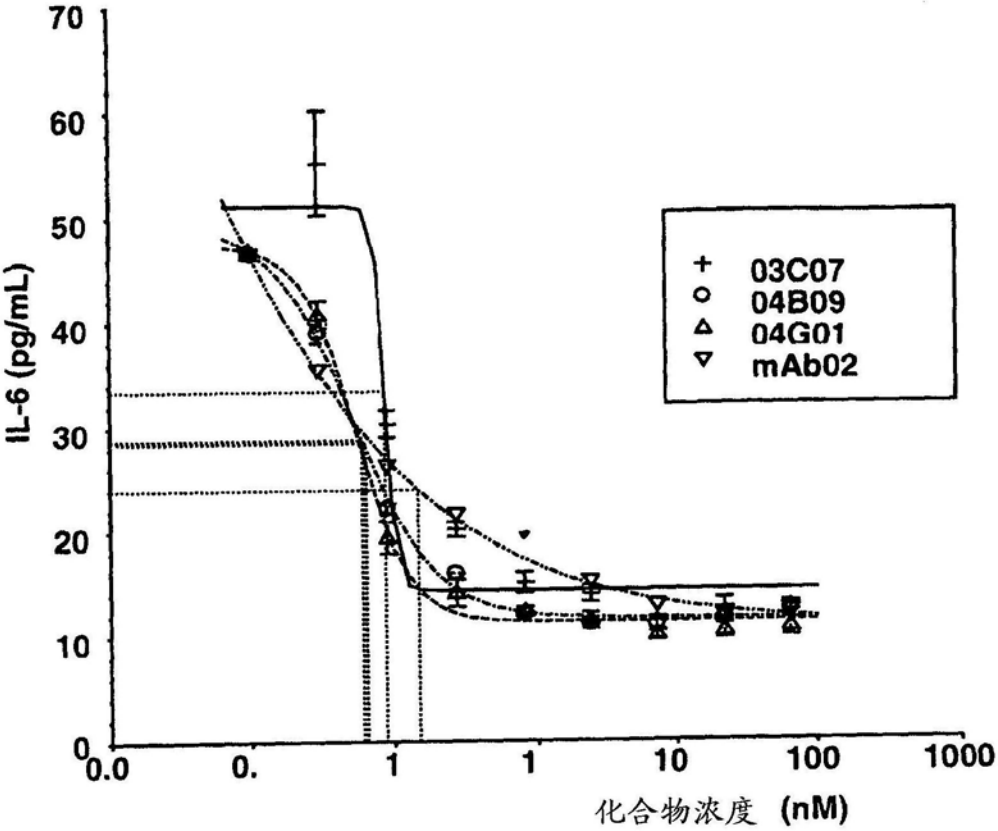

70
60
50
40
30
20
10
0
IL-6 (pg/mL)
0.0
0.
1
1
10
100
1000
化合物浓度 (nM)
03C07
04B09
04G01
mAb02

图2

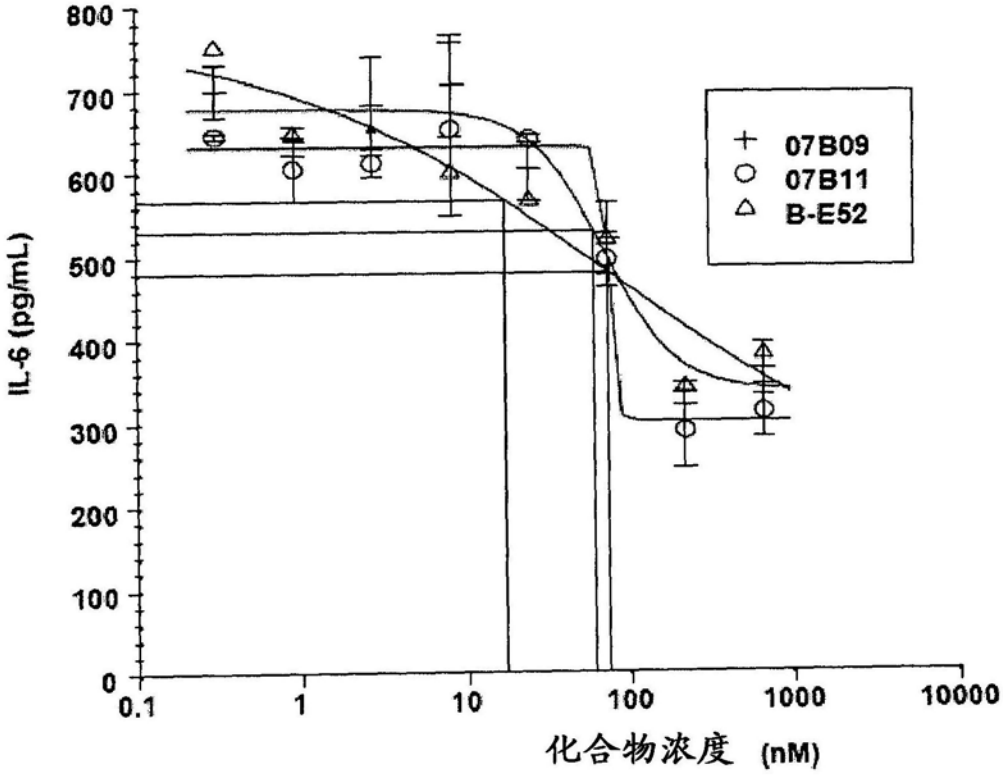

800
700
600
500
400
300
200
100
0
IL-6 (pg/mL)
0.1
1
10
100
1000
10000
化合物浓度 (nM)
07B09
07B11
B-E52

图3

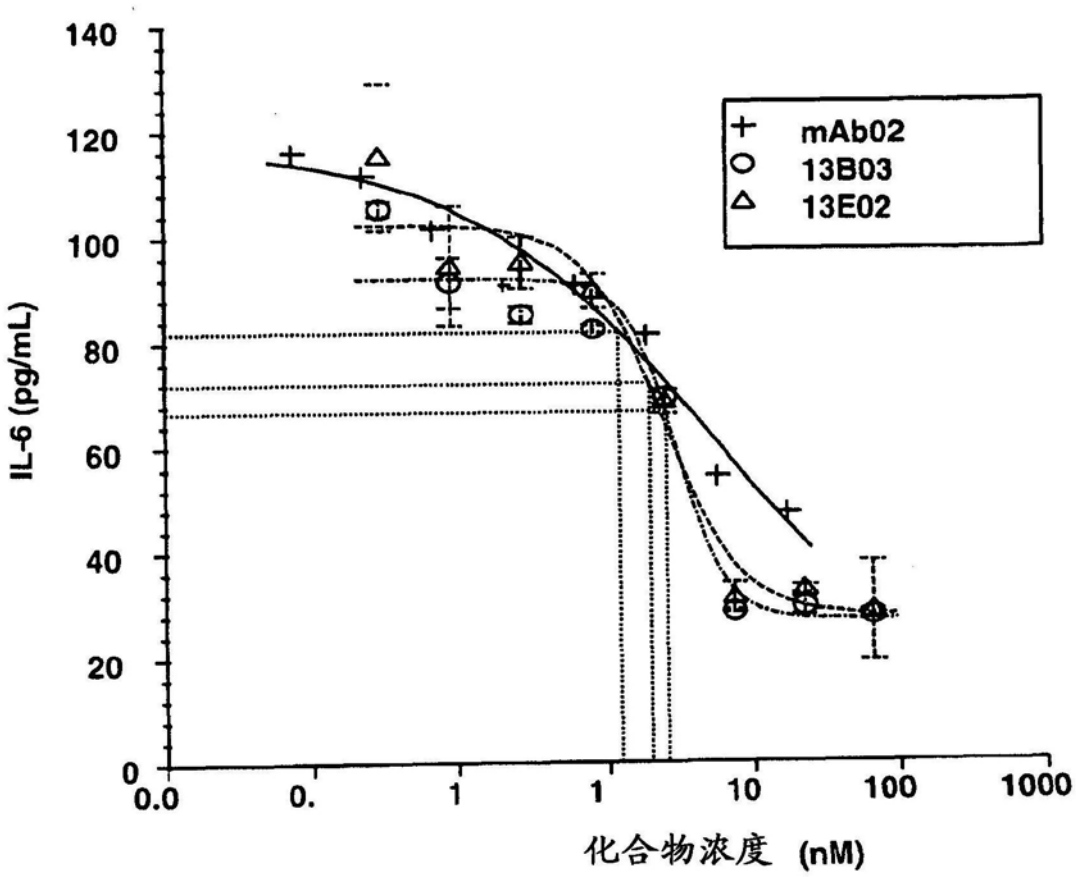

140
120
100
80
60
40
20
0
IL-6 (pg/mL)
0.0
0.
1
1
10
100
1000
化合物浓度 (nM)
mAb02
13B03
13E02

图4

类别1 家族 1 01D02 (SEQ ID NO: 623)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLSFSSYALGWFRQAP GKERDFVAAINWSGDNTHYADSVKGRFTISRDNAKNTVSLQ MNSLKPEDTAVYYCAAQLGYESGYSLTYDYDYWGQGTQV TVSS
类别1 家族 2 01G03 (SEQ ID NO: 624)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASERTISNYDMGWFRQAP GKERELIAADISWSALNTNYADSVKGRFTISRDNAKNMVYL QMNNLKPEDTAVYYCAARRSGYASFDNWGQGTQVTVSS
类别1 家族 3 02E03 (SEQ ID NO: 625)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWARQAP GEGLEWVSDINSGGTRTTYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLKPEDTAVYVCAKLSVFRSQLGGKYYGGDYENRGQGT QVTVSS
类别1 家族 4 03B08 (SEQ ID NO: 626)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAP GKEREGVSCISSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYHCARFGRTGWAEECVDYDYWGQGTQVTV SS
类别1 家族 5 03E05 (SEQ ID NO: 627)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVTFDDYSIGWFRQAP GKEREGVSCISSSDGIPYYSDFVKGRFTTSIDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAAGFGRLCAEFDSWGQGTQVTVSS
类别2 家族 6 01D06 (SEQ ID NO: 628)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAADGRTFSTYGMTWFRQV PGKEREFVAHIPRSTYSPYYANSVKGRFTIARDDAKSTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAVFTGGTYYVPTAYDYWGQGTQVTV SS
类别2 家族 7 02A08 (SEQ ID NO: 629)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADSERSFSFNAMGWFRQAP GKEREFVAAISATGDDTYYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCGARVNFDGTVSYTNDYAYWGQGTQV TVSS
类别2 家族 8 02A10 (SEQ ID NO: 630)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFALGYYAIGWFRQAP GKEREGVSCDSSSDGRTYYGDSVKGRFTISTDSAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCATCTDFEYDYWGQGTQVTVSS
类别2 家族 8 04B09 (SEQ ID NO: 631)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAP GKEREGVSCDSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCATCTDWNYDYWGQGTQVTVSS
类别2 家族 9 03C07 (SEQ ID NO: 632)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAP GKEREAVSCFSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAGGGGSYYYTQLNYCYDMDYWGKGTQ VTVSS
类别2 家族 10 04A02 (SEQ ID NO: 633)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRNINIINYMAWYRQAP GNQRELVAAMTSDATTEYADSVKGRFTISRDIPENTVYLQM NSLKPEDTAVYYCNAKGIWDYLGRRDFGDYWGQGTQVTV SS

图5

类别 2 家族 11 04B10 (SEQ ID NO: 634)	EVQLVESGGGLVQAGGSQSLSCVASGTIVNINVMGWYRQA PGKQRELVALITSGGGTTYGDSVKGRFTISIDNAKNTVILQM NSLEAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYFSSEAHWGQGTQVTV SS
类别 2 家族 11 04G01 (SEQ ID NO: 635)	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQA PGKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLE MNSLKAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVT VSS
类别 2 家族 12 04F09 (SEQ ID NO: 636)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSTHAMGWFRQA PGKERDFVAAIRWSDGSSFYADSVKGRFTISRDNAKNAVYL QSNSLKSEDTAVYVCYADVEGPTALHKYWGRGTQVTVSS
类别 2 家族 13 09D10 (SEQ ID NO: 637)	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAASGSVFRIDVMRWHRQA PGKQREFLASIASGGTTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCGANAESGPYTYWGLGTQVTVSS
类别 2 家族 14 09G10 (SEQ ID NO: 638)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQP PGLQREWVAIITSGGKTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTL QMNSLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSS
类别 2 家族 15 11A06 (SEQ ID NO: 639)	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAP GKEREGISCITSSDASAYYTDSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLKTEDTAIYYCAAALLTCSSYYDAYTYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 16 06E11 (SEQ ID NO: 640)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAP GKEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNL QMNSLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 17 07B09 (SEQ ID NO: 641)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAP GKEREFVAVLRWSDGHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTMYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 17 24G10 (SEQ ID NO: 642)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQA PGKEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 18 07B11 (SEQ ID NO: 643)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQA PGMEREFVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCAAAVRPGDYDYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 19 08A08 (SEQ ID NO: 644)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFRPYRMGWFRRA PGKAREFVTLISWSSGRTSYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MDNLKPEDTAVYFCAVDLSGDAVYDSWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 20 08B07 (SEQ ID NO: 645)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRDFRVKNVGWIRQAP GKQRELVATITVGGSTNYADSAKGRFTISRDNAKNTVYLQM SSLKPEDTAVYYCNAVATVTDYTGTYSDGFWGQGTQVTVS S

图5 (续)

类别 3 家族 21 08H01 (SEQ ID NO: 646)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAP GKEREFVAVLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQ MSSLKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 22 12A09 (SEQ ID NO: 647)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYRMAWVRQAP GKGLEWVSSTSTGGEMTNYADSVKGRFTISRDNAKNTLHL QMNSLKPEDTALYYCAAGTSAGHWSTGGQGTQVTVSS
类别 3 家族 23 16A04 (SEQ ID NO: 648)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQM SSLKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
类别 3 家族 24 24B08 (SEQ ID NO: 649)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGGTFSTYKMGWFRQA PGKEREIVARISTNGPTAYAEFVKGRFTVSRENTKNTVYLQ MNSLNIEDTAVYYCAAGYDSLFAGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 25 01A01 (SEQ ID NO: 650)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAP GKEREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQ MNSLEPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGT QVTVSS
类别 4 家族 26 09B09 (SEQ ID NO: 651)	EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWARQA PGKGLEWISALAPGGDDEYYADSVNGRFTISRDNAENSLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS
类别 4 家族 26 09E11 (SEQ ID NO: 652)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDNAENSLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS
类别 4 家族 26 10A04 (SEQ ID NO: 653)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGGNRYYAESVNGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS
类别 4 家族 26 10A05 (SEQ ID NO: 654)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGDNRYYADSVNGRFTISRDNAENSLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS
类别 4 家族 26 10D11 (SEQ ID NO: 655)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGEHRYYADSVNGRFTISRDNAKNSLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS
类别 4 家族 26 10F02 (SEQ ID NO: 656)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMYWVRQA PGKGLEWISALAPGGGNAYYADSVNGRFTISRDNAENLLYL QMNSLKSEDTAVYYCAKDHNVGYRTGEYDYGGQGTQVTV SS

图5(续)

类别 4 家族 27 11A02 (SEQ ID NO: 657)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIINGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQM NSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 27 11A07 (SEQ ID NO: 658)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAPGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIANGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTRVTVSS
类别 4 家族 27 11C08 (SEQ ID NO: 659)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 27 11C09 (SEQ ID NO: 660)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQ MDSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 27 12H11 (SEQ ID NO: 661)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAA PGKQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNAVYLQ MNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 28 13B03 (SEQ ID NO: 662)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 28 13D05 (SEQ ID NO: 663)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWTDAYTEYAASVKGRFTISRDNAKNTVGLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGSQVTVSS
类别 4 家族 29 13E02 (SEQ ID NO: 664)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQM NSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
类别 4 家族 29 01D08 (SEQ ID NO: 665)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYYAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLEM NSLKPEDTAVYYCATRRGRYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
类别 4 家族 29 13E07 (SEQ ID NO: 666)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYYAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQM NSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTV SS
类别 4 家族 29 13G06 (SEQ ID NO: 667)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYHAMGWLRQAPG KEREFVAAVSGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQ MNSLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVT VSS

图5(续)

类别 4 家族 29 13H05 (SEQ ID NO: 668)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPG KEREFVAAISGSGEDTYYADSVKGRFTCSKDNAKDTMYLQ MNSLKPEDTAVYYCATRRGLYFITDSNDYENWGQGTQVTV SS
类别 4 家族 30 13E05 (SEQ ID NO: 669)	EVQLVESGGGKVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17B03 (SEQ ID NO: 670)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGP GKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17D08 (SEQ ID NO: 671)	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17E05 (SEQ ID NO: 672)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGP GKGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17G08 (SEQ ID NO: 673)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEASGGTFSNYAAWFRQGPG KGRELVVSIFRSGTITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQM NSLKPEDTGIYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17H04 (SEQ ID NO: 674)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKGRELILSIFRSGSITYTADSVKGRFTGSRVNTKNTAYLQM NNLKPEDTAVYYCASAYNPGIGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 30 17H07 (SEQ ID NO: 675)	EVQLVESGGGLVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAP GKDRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
类别 4 家族 31 01C09 (SEQ ID NO: 676)	EVQLVKSGGGLVQAGGSLKLSCAASGRTFTTYPMGWFRQA PGKEREFVGAISMSGEDTIYATSVKGRFTISRDDARNTVTLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 01F10 (SEQ ID NO: 677)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGEDAAYATSVKGRFTISRDNARNTVYL HMTTLKPEDTAVYYCAARTSYNGIYDYIDDYSYWGQGTQ VTVSS
类别 4 家族 31 02D02 (SEQ ID NO: 678)	EVQLVESGGGLVQAGGSLKLSCARSGRTFTTYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTIVRDDDKNTVYL HMTSLKPEDTAVYYCAARTSYSGTYDYIDDYSYWGQGTQV TVSS

图5(续)

类别 4 家族 31 13A08 (SEQ ID NO: 679)	EVQLVESRGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13B05 (SEQ ID NO: 680)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13C06 (SEQ ID NO: 681)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13E01 (SEQ ID NO: 682)	EVQLVESEGGLVQAGGSLRLSCARSGHAFTSYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTIYRDFVKGRFTISRDNARNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYDGRYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13E03 (SEQ ID NO: 683)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDSARNTVYL HMTRLKPEDTAVYSCAARTSYDGRYDYIDDYSDWGQGTQV TVSS
类别 4 家族 31 13E08 (SEQ ID NO: 684)	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAGSGRTLYSYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNARNTVYL HMTSLKPEDTAVYHCAARTSYSGRYDYIDDYSYWGQGTQV TVSS
类别 4 家族 31 13G04 (SEQ ID NO: 685)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLYSYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTAVATFVKGRFTISRDNARNTVYL HMSSLKPEDTAVYHCAARTSYSGRYDYIDDYSYWGQGTQV TVSS
类别 4 家族 31 13G05 (SEQ ID NO: 686)	EVQLVESGGGLVQAGGSLELSCARSGRTFTTYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTFSRDDDKNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYSGMYDYIHDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13G08 (SEQ ID NO: 687)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFFSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDSAYRDFVKGRFTISRDNARDTVYLH MTSLKPEDTAIYYCAARTSYNGRYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 31 13H03 (SEQ ID NO: 688)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYPMGWFRQA PGKEREFVAAISMSGDDTAYATFVKGRFTISRDNARNTVYL HMTRLKPEDTAVYSCAARTSYDGRYDYIDDYSDWGQGTQV TVSS

图5 (续)

类别 4 家族 31 17C01 (SEQ ID NO: 689)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLH MTSLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVT VSS
类别 4 家族 32 15A08 (SEQ ID NO: 690)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAP GKEREGVSCVSSSDGRTAYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCATVMEYGLGCTTDVLDAWGQGTLVT VSS
类别 4 家族 33 13G02 (SEQ ID NO: 691)	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFAMRWFRQA PGKEREFVAGISWTGGTTYYADSVKGRFTMSADNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
类别 4 家族 33 17E02 (SEQ ID NO: 692)	EVQLVESRGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSVFAMRWFRQA PGKEREFVAGISWTGGTTYYADSVKGRFTMSADNAKNTVY LQMNSLKPEDTAVYYCAVDVGGGSDRYLGQGTQVTVSS
类别 4 家族 33 18B05 (SEQ ID NO: 693)	EVQLVKSGGGLVQPGGSLRLSCAASGGTFSLFAMGWFREAP GKEREFVAAIRWSDGSSYYADSVKGRFTISRDNAKNAVHLQ SNSLKSEDTAVYYCYADVQGGLHRYWGQGTQVTVSS

图5 (续)

IL17MS0026 (04G01-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEQ ID NO:710)	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNSL KAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS0070 (16A04-9GS-ALB8-9GS-04G01) (SEQ ID NO:711)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQR ELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNSLKAE DTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSS
IL17MS0089 (02A08-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:712)	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCADSERSFSFNAMGWFRQAPG KEREFVAAISATGDDTYYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCGARVNFDGTVSYTNDYAYWGQGTQVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVY YCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0096 (03C07-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:713)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGK EREAVSCFSSSDGSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLK PEDTAVYYCAGGGGSYYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVY YCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图6

IL17MS0101 (04B09-35GS-07B11-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:714)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAPGK EREGVSCDSSSDGDTYYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCATCTDWNYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGG SLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPGMEREFVALIRWSDGITG YVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAAVR PGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTL YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SRSSQGTLVTVSS
IL17MS0110 (04G01-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:715)	EVQLVESGGGLVQAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSTDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNSL KAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISG SGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVYYC TADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0113 (09G10-35GS-06E11-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:716)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPG LQREWVAIITSGGKTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMN SLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPGKEREFVAVAHWSGAI TSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMNSLKPEDTAVYYCAAD SETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGS DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0119 (09G10-35GS-24G10-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:717)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPG LQREWVAIITSGGKTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMN SLKPEDTAVYYCYAQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAVFRWSDS HTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYLQMSSLKPEDTAIYYCTTA TRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS0123 (11A06-35GS-08H01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:718)	EVQLVESGGGLVQPGESLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAPGK EREGISCITSSDASAYYTDSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLK TEDTAIYYCAAALLTCSSYYDAYTYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVAVLRWS DSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSSLKPEDTAIYYCT TGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCT IGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0131 (06E11-35GS-09G10-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:719)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASDSVFTAKAVGWYRQPPGLQREWVAIITSGG KTNYADSSVKGRFTVSVDKVKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCY AQWMGRDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGS DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0141 (07B11-35GS-04B09-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:720)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPG MEREFVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAAAVRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTLGYYAIGWFRQAPGKEREGVSCDSSSDGDT YYANSVKGRFTISTDNGKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCATCT DWNYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTL YADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SRSSQGTLVTVSS
IL17MS0150 (08H01-35GS-11A06-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:721)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGE SLRLSCKASGFSLDYYALGWFRQAPGKEREGISCITSSDASAYY TDSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLKTEDTAIYYCAAALLTC SSYYDAYTYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS0151 (16A04-35GS-02A08-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:722)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGVV QPGGSLRLSCADSERSFSFNAMGWFRQAPGKEREFVAAISATG DDTYYADSVKGRFAISRDTARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCG ARVNFDGTVSYTNDYAYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0152 (16A04-35GS-03C07-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:723)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREAVSCFSSSD GSIYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAG GGGSYYYTQLNYCYDMDYWGKGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0154 (16A04-35GS-04G01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:724)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGG STDYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNSLKAEDTAVYYCAA EIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS0166 (24G10-35GS-04G01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:725)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYLQMSS LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAG GSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGSTD YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNSLKAEDTAVYYCAAEIG YYSGGTYYSSEAHWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS1001 (01A01-9GS-ALB8-9GS-01A01) (SEQ ID NO:726)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQ APGKEREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQ MNSLEPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQ VTVSS
IL17MS1003 (13B03-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEQ ID NO:727)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKEREFVA GIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPEDTA VYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS1004 (13B05-9GS-ALB8-9GS-13B05) (SEQ ID NO:728)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGG GSEVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAP GKEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLHMT SLKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSS
IL17MS1005 (13E02-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEQ ID NO:729)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS

图6 (续)

IL17MS1006 (13E05-9GS-ALB8-9GS-13E05) (SEQ ID NO:730)	EVQLVESGGGKVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGK DRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGKVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRREL VVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSS
IL17MS1009 (01A01-35GS-01A01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:731)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVS CFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTA VYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS1010 (11C08-35GS-11C08-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:732)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPG KQRELVAIIVNGGSTNYADSVKGRFTISRDSAKNAVYLQMNSL KPEDTAVYYCYYNIPGDVYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSL RLSCAASGVIFRLNAMGWYRAAPGKQRELVAIIVNGGSTNYAD SVKGRFTISRDSAKNAVYLQMNSLKPEDTAVYYCYYNIPGDVY WGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGT LVTVSS
IL17MS1011 (13B03-35GS-13B03-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:733)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGSVQAGD SLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKEREFVAGIRWSDAYTE YANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPEDTAVYYCVLDLS TVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYA DSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRS SQGTLVTVSS

图6 (续)

IL17MS1012 (13B05-35GS-13B05-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:734)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREFVAAISMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GRLVQAGGSLRLSCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAAI SMSGDDTAYTDFVRGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPEDTAVY YCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS1013 (13E02-35GS-13E02-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:735)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISG SGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVYY CATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS1014 (13E05-35GS-13E05-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:736)	EVQLVESGGGKVQAGDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGK DRRELVVSIFRTGSITYTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSL KPEDTAVYYCASAYNPGVGYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGKVQA GDSLTLSCVASGGTFSNYAAWFRQAPGKDRRELVVSIFRTGSIT YTADSVKGRFTASRVNTKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCASAY NPGVGYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS1015 (17C01-35GS-17C01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:737)	EVQLVESGGRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAPG KEREFVAAISMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLHMTS LKPEDTAVYYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG GRLVQAGGSLRLPCAASGRTFTSYPMGWFRQAPGKEREFVAAI SMSGDDAAYADFVRGRFTISRDDARNTVYLHMTSLKPEDTAV YYCAARTSYDGTYDYIDDYSYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS2002 (06E11-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEQ ID NO:738)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKERE FVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS2004 (06E11-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEQ ID NO:739)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREF VAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPED TAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS2017 (08H01-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEQ ID NO:740)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKEREFVA GIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPEDTA VYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS2019 (08H01-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEQ ID NO:741)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAI SGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVY YCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS

图6(续)

IL17MS2022 (16A04-9GS-ALB8-9GS-13B03) (SEQ ID NO:742)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKERE FVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS2024 (16A04-9GS-ALB8-9GS-13E02) (SEQ ID NO:743)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREF VAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPED TAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS2031 (24G10-9GS-ALB8-9GS-01A01) (SEQ ID NO:744)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYLQMSS LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVSC FTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTAV YFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS
IL17MS2042 (01A01-9GS-ALB8-9GS-24G10) (SEQ ID NO:745)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKT TLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFR QAPGKEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYL QMSSLKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSS

图6 (续)

IL17MS2043 (13B03-9GS-ALB8-9GS-06E11) (SEQ ID NO:746)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPGKEREFVA VAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMNSLKPEDT AVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS
IL17MS2046 (13B03-9GS-ALB8-9GS-08H01) (SEQ ID NO:747)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPGKEREFVA VLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSSLKPEDTA IYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSS
IL17MS2047 (13B03-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEQ ID NO:748)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGA ISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVY YCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS2057 (13E02-9GS-ALB8-9GS-06E11) (SEQ ID NO:749)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCPVSGRAFSRGRLGWFRQAPG KEREFVAVAHWSGAITSYADSVKGRFTFSRDNAKNTMNLQMN SLKPEDTAVYYCAADSETSGNWVYWGQGTQVTVSS

图6 (续)

IL17MS2060 (13E02-9GS-ALB8-9GS-08H01) (SEQ ID NO:750)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGASGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVLRWSDSHTAYADSVEGRFTISRDGAKNTVYLQMSS LKPEDTAIYYCTTGTRPGEWHYWGQGTQVTVSS
IL17MS2061 (13E02-9GS-ALB8-9GS-16A04) (SEQ ID NO:751)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGS EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS2081 (07B11-35GS-01A01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:752)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPG MEREFVALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAAAVRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVSCFTSSDGR TFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYFCAAV NTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS2092 (16A04-35GS-13B03-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:753)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGSV QAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPGKEREFVAGIRWSD AYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMDSLKPEDTAVYYCV LDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS

图6 (续)

IL17MS2094 (16A04-35GS-13E02-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:754)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLK AEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGD DTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSLKPEDTAVYYCAT RRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS2101 (24G10-35GS-01A01-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:755)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPG KEREFVAVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYLQMSS LKPEDTAIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAG GSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGKEREGVSCFTSSDGRTF YADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYFCAAVNT FDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS2108 (01A01-35GS-07B11-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:756)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQAGGSLRLSCVASGRAFSSYVMGWFRQAPGMEREFV ALIRWSDGITGYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDT AVYYCAAAVRPGDYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLV ESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS2112 (01A01-35GS-24G10-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:757)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDDYDIGWFRQAPGK EREGVSCFTSSDGRTFYADSVKGRFTVSADNAKNTVYLQMNSL EPEDTAVYFCAAVNTFDESAYAAFACYDVVRWGQGTQVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE SGGGLVQAGGSLRLSCGAAGGTFSSYATGWFRQAPGKEREFV AVFRWSDSHTAYADSVKGRFTISRDGAKNTLYLQMSSLKPEDT AIYYCTTATRPGEWDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS2117 (13B03-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:758)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMD SLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGG SLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGDSIYY AVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVYYCTADQEFG YLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSD TLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS2131 (13BE02-35GS-16A04-9GS-ALB8) (SEQ ID NO:759)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNSL KPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISG SGDSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSSLKAEDTAVYYC TADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS

图6(续)

IL17MS3010 (IL17MS04G01基本) (SEQ ID NO:760)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3011 (IL17MS04G01 变体 1) (SEQ ID NO:761)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3012 (IL17MS04G01 变体 2) (SEQ ID NO:762)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3013 (IL17MS04G01 变体 3) (SEQ ID NO:763)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3014 (IL17MS04G01 变体 4) (SEQ ID NO:764)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRAEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3015 (IL17MS04G01 变体 5) (SEQ ID NO:765)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3016 (IL17MS04G01 变体 6) (SEQ ID NO:766)	EVQLVESGGGLVQPGGSQRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3017 (IL17MS04G01 变体 7) (SEQ ID NO:767)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3018 (IL17MS13E02基本) (SEQ ID NO:768)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3019 (IL17MS13E02 变体 1) (SEQ ID NO:769)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3020 (IL17MS13E02 变体 2) (SEQ ID NO:770)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS

图7

IL17MS3021 (IL17MS13E02 变体3) (SEQ ID NO:771)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3022 (IL17MS13E02 变体4) (SEQ ID NO:772)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3023 (IL17MS13E02 变体5) (SEQ ID NO:773)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSGITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3024 (IL17MS13E02 变体6) (SEQ ID NO:774)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3025 (IL17MS13E02 变体7) (SEQ ID NO:775)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3026 (IL17MS13E02 变体8) (SEQ ID NO:776)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3027 (IL17MS13E02 变体9) (SEQ ID NO:777)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3028 (IL17MS13E02 变体10) (SEQ ID NO:778)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3029 (IL17MS13E02 变体11) (SEQ ID NO:779)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKITMYLQMNSL RPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3030 (IL17MS13E02 变体12) (SEQ ID NO:780)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3031 (IL17MS13E02 变体13) (SEQ ID NO:781)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSGNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS

图7(续)

IL17MS3032 (IL17MS13E02 变体14) (SEQ ID NO:782)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3033 (IL17MS13E02 变体15) (SEQ ID NO:783)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWFRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3034 (IL17MS13E02(M34L)) (SEQ ID NO:784)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3035 (IL17MS13E02(M78L)) (SEQ ID NO:785)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITLYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3036 (IL17MS13E02(S100dT)) (SEQ ID NO:786)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDTNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3037 (IL17MS13E02(S100dA)) (SEQ ID NO:787)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3038 (IL17MS013E02(M34V)) (SEQ ID NO:788)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAVGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITMYLQMNS LKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3039 (IL17MS013E02(M78V)) (SEQ ID NO:789)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPG KEREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISKDNAGITVYLQMN SLKPEDTAVYYCATRRGLYYVWDSNDYENWGQGTQVTVSS
IL17MS3040 (IL17MS016A04(D55G)) (SEQ ID NO:790)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKEREFIGAISGSGGSIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3041 (IL17MS016A04(D55E)) (SEQ ID NO:791)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKEREFIGAISGSGESIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS
IL17MS3042 (IL17MS016A04(S56T)) (SEQ ID NO:792)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAP GKEREFIGAISGSGDTIYYAVSEKDRFTISRDNGKNTLYLQMSS LKAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTQVTVSS

图7(续)

IL17MS3043 (IL17MS013B03(A14P,D16G,A74S,D79Y,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:793)	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3044 (IL17MS013B03(S11L,A14P,A74S,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:794)	EVQLVESGGGLVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3045 (IL17MS013B03(A14P,T40A,A74S,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:795)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3046 (IL17MS013B03(A14P,N61A,A74S,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:796)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYAASVKGRFTISRDNSKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3047 (IL17MS013B03(S11L,A14P,D16G,T40A,N61A,A74S,D79Y,D82aN,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:797)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYAASVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3048 (IL17MS013B03(A14P,A74S,D82aN,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:798)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVDLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3049 (IL17MS013B03(A14P,T40A,A74S,D79Y,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:799)	EVQLVESGGGSVQPGDSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3050 (IL17MS013B03(A14P,D16G,A74S,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:800)	EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRANSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNSKNTVDLQMD SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3051 (IL17MS013B03(N29F)) (SEQ ID NO:801)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRAFSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQM DSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS

图7(续)

IL17MS3052 (IL17MS013B03(N29S)) (SEQ ID NO:802)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRASSINWFGWFRQTPG KEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQM DSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS3053 (IL17MS013B03(S30T)) (SEQ ID NO:803)	EVQLVESGGGSVQAGDSLRLSCAASGRANTINWFGWFRQTP GKEREFVAGIRWSDAYTEYANSVKGRFTISRDNAKNTVDLQ MDSLKPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTQVTVSS
IL17MS3054 (IL17MS016A04(A14P,G74S,K83R,A84P,Q108L)) (SEQ ID NO:804)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNSKNTLYLQMSSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3055 (IL17MS016A04(A14P,D65G,S82aN,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:805)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDSIYYAVSEKGRFTISRDNGKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3056 (IL17MS016A04(A14P,I48V,G74S,K83R,Q108L)) (SEQ ID NO:806)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDSIYYAVSEKDRFTISRDNSKNTLYLQMSS LRAEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3057 (IL17MS13B03 + E1D S11L A14P D16G N29F T40A N61D A74S D79Y D82aN K83R L108Q) (SEQ ID NO:807)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3058 (IL17MS16A04 + A14P I48V D65G G74S S82aN K83R A84P L108Q) (SEQ ID NO:808)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDSIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3059 (IL17MS16A04 + E1D A14P I48V D55E D65G G74S S82aN K83R A84P Q108L) (SEQ ID NO:809)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS

图7 (续)

IL17MS3060 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, A74S, E81Q, K83R,A84P, Q108L) (SEQ ID NO:810)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3061 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, T23A, A74S, E81Q, K83R,A84P, Q108L) (SEQ ID NO:811)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3062 (IL17MS16A04 + A14P, I48V, D55E, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:812)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3063 (C132.IL17MS16A04 + E1D, A14P, D55E, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:813)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3064 (C132.IL17MS16A04 + E1D, A14P, I48V, S56T, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:814)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFVGAISGSGDTIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3065 (IL17MS16A04 + E1D, A14P, S56T, D65G, G74S, S82aN, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:815)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPG KEREFIGAISGSGDTIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3066 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEQ ID NO:816)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWFGWFRQAPG KEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS

图7(续)

IL17MS3067 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEQ ID NO:817)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3068 (IL17MS13B03 + S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, A74S, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEQ ID NO:818)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3069 (IL17MS13E02 + A14P, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEQ ID NO:819)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3070 (IL17MS13E02 + E1D, A14P, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEQ ID NO:820)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3071 (IL17MS13E02 + A14P, M34L, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEQ ID NO:821)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3072 (IL17MS13E02 + E1D, A14P, M34L, K71R, A74S, G75K, I76N, M78L, K83R, S100dA, Q108L) (SEQ ID NO:822)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDALGWLRQAPGK EREFVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSS

图7(续)

IL17MS3073 (C132.IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:823)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPG KQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3074 (IL17MS04G01 + E1D, A14P, Q18L, T23A, E81Q, K83R, A84P, Q108L) (SEQ ID NO:824)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIVNIHVMGWYRQAP GKQRELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLRPEDTAVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3075 (IL17MS13B03 + E1D, S11L, A14P, D16G, N29S, F34M, T40A, N61D, D79Y, D82aN, K83R, Q108L) (SEQ ID NO:825)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAP GKEREFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSS

图7(续)

IL17MS3076 (SEQ ID NO:826)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE FVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAY TEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLST VRYWGQGTLVTVSS
IL17MS3077 (SEQ ID NO:827)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYYVWDAN DYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3078 (SEQ ID NO:828)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE FVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLY YVWDANDYENWGQGTLVTVSS
IL17MS3079 (SEQ ID NO:829)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAYTEYADS VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLSTVRYWG QGTLVTVSS
IL17MS3080 (SEQ ID NO:830)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQ RELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT AVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSS
IL17MS3081 (SEQ ID NO:831)	DVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGS ADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAEIGY YSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSS

图8

IL17MS3082 (SEQ ID NO:832)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQ RELVALIFSGGSADYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDT AVYYCAAEIGYYSGGTYYSSEAHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYY AVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGYL RFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3083 (SEQ ID NO:833)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCTASGTIVNIHVMGWYRQAPGKQRELVALIFSGGSADY ADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAEIGYYSG GTYYSSEAHWGQGTLVTVSS
IL17MS3084 (SEQ ID NO:834)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKEREFVAGIRWSDAYT EYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCVLDLSTV RYWGQGTLVTVSS
IL17MS3085 (SEQ ID NO:835)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRASSINWMGWFRQAPGKE REFVAGIRWSDAYTEYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPE DTAVYYCVLDLSTVRYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYYAVSEK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGYLRFGRS EYWGQGTLVTVSS
IL17MS3086 (SEQ ID NO:836)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYY VWDANDYENWGQGTLVTVSS

图8(续)

IL17MS3087 (SEQ ID NO:837)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKERE FVAAISGSGDDTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCATRRGLYYVWDANDYENWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSE VQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKEREFIGAISGSGESIYY AVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTADQEFGYL RFGRSEYWGQGTLVTVSS
IL17MS3091 - 带Myc-HIS标签的变体(SEQ ID NO: 838)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSYVVGWFRQAPGKE REFIGAISGSGESIYYAVSEKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTADQEFGYLRFGRSEYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSRSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGRTYDAMGWLRQAPGKEREFVAAISGSGDDTYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCATRRGLYY VWDANDYENWGQGTLVTVSSGAAEQKLISEEDLNGAAHHHHHH

图8(续)

人 **IL-17A-6His** (SEQ ID NO:694)	GITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTNTNPKRSSDYYNRST SPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCINADGNVDYHMNSVPIQQ EILVLRREPPHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAHHHHHH
人 **IL-17F-6His** (SEQ ID NO:695)	RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPGGSMKLDIGIINENQRVSMSRNIESRST SPWNYTVTWDPNRYPSEVVQAQCRNLGCINAQGKEDISMNSVPIQQ ETLVVRRKHQGCSVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQHHHHHH
猕猴 **IL-17A-6His** (SEQ ID NO:696)	GIAIPRNSGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNRNTSTNPKRSSDYYNRST SPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCVKADGNVDYHMNSVPIQQ EILVLRREPRHCPNSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAHHHHHH
猕猴 **IL-17F-6His** (SEQ ID NO:697)	RKIPKVGHTFFQKPESCPPVPEGSMKLDTGIINENQRVSMSRNIESRST SPWNYTVTWDPNRYPSEVVQAQCKHLGCINAQGKEDISMNSVPIQQ ETLVLRRKHQGCSVSFQLEKVLVTVGCTCVTPVIHHVQHHHHHH
狨 **IL-17A-6His** (SEQ ID NO:698)	SPQNPGCPNAEDKNFPRTVMVNLNIRNRNTNSKRASDYYNRSSSPW NLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCVDADGNVDYHMNSVPIQQEIL VLRREPRHCTNSFRLEKMLVSVGCTCVTPIVRHVAHHHHHH
狨 **IL-17F-6His** (SEQ ID NO:699)	QRVPKEGQTFFQKPESCPSVPEGSLKLDLGIINANQRVPLSRNIERRST SPWNYTVTWDPNRYPSEVVQAQCRHLGCVNAQGKEDIFMNSVPIQQ ETLVLRRKHQGCSVSFQLEKLLVTVGCTCVKPLIHHVHHHHHH
豚鼠 **IL-17A-6His** (SEQ ID NO:700)	GIPIPRNPGCPTATEGKNFLQNVKLNLSIFNPLTQNVNSRRSSDYYKRS TSPWTLHRNENPNRYPPVIWEAECRYSGCVNAAGKEDHHVSSVPIQQ EILVLQREPQNCPLSFRLEKMKVTVGCTCVTPIVRHVGHHHHHH
大鼠**IL-17F-6His** (SEQ ID NO:701)	RRNPKVGLSALQKAGNCPPLEDNSVRVDIRIFNQNQGISVPRDFQNRS SSPWDYNITRDPDRFPSEIAEAQCRHSGCINAQGQEDGSMNSVPIQQE ILVLRREPQGCSNSFRLEKMLIKVGCTCVTPIVHHAAHHHHHH
小鼠 **IL-17A-6His** (SEQ ID NO:702)	AIIPQSSACPNTEAKDFLQNVKVNLKVFNSLGAKVSSRRPSDYLNRST SPWTLHRNEDPDRYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHHMNSVLIQQ EILVLKREPESCPFTFRVEKMLVGVGCTCVASIVRQAAHHHHHH
小鼠 **IL-17F-6His** (SEQ ID NO:703)	RKNPKAGVPALQKAGNCPPLEDNTVRVDIRIFNQNQGISVPREFQNR SSSPWDYNITRDPHRFPSEIAEAQCRHSGCINAQGQEDSTMNSVAIQQ EILVLRREPQGCSNSFRLEKMLLKVGCTCVKPIVHQAAHHHHHH
Fab01-6His, 轻链 (SEQ ID NO:704)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPC TFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Fab01-6His, 直链 (SEQ ID NO:705)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGL EWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDT AVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THHHHHH
mAb02, 轻链 (SEQ ID NO:706)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPC TFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图9

mAb02, 重链 (SEQ ID NO:707)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGL EWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDT AVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图9(续)

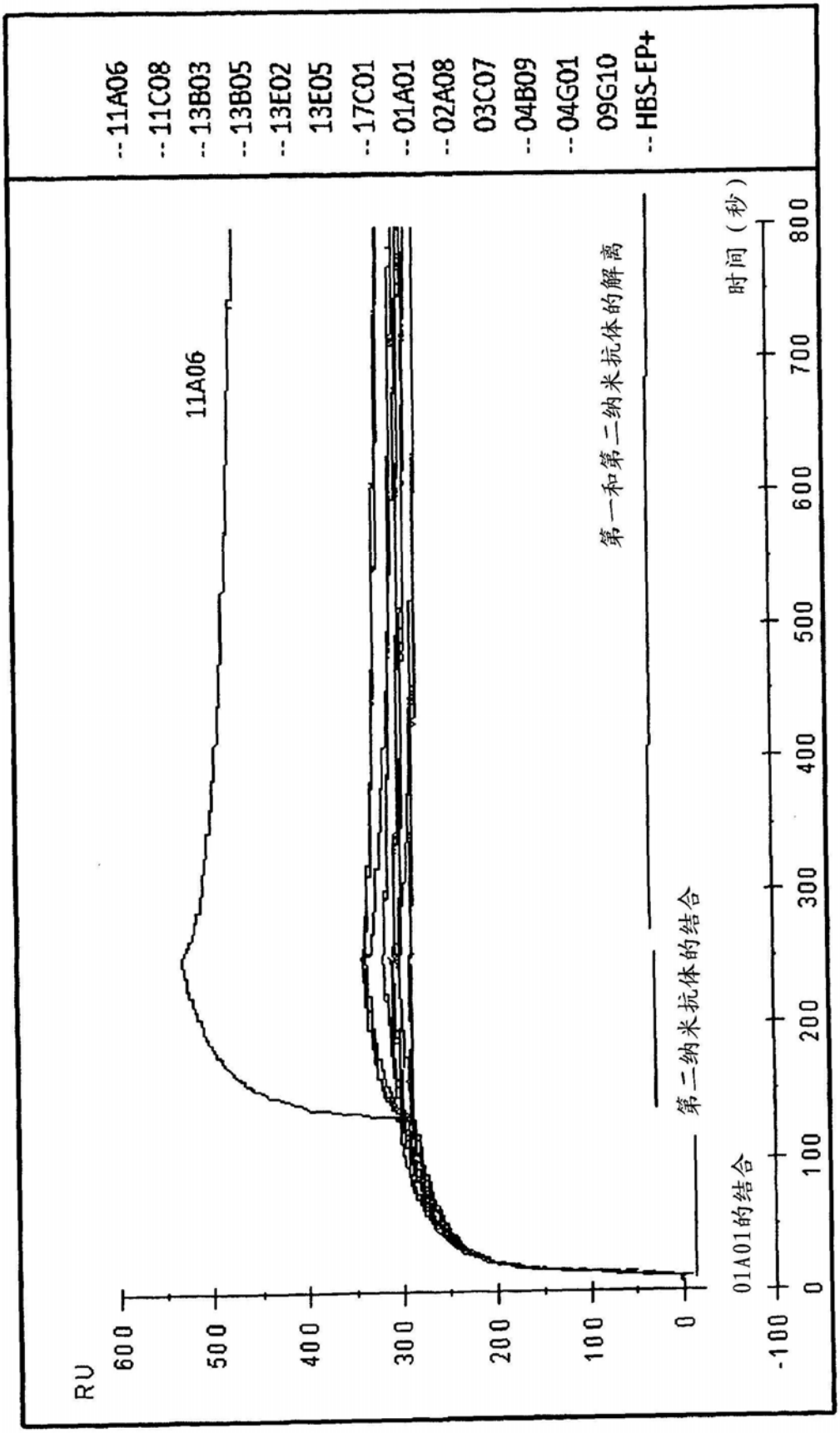

--11A06
--11C08
--13B03
--13B05
--13E02
13E05
--17C01
--01A01
--02A08
03C07
--04B09
--04G01
09G10
--HBS-EP+
11A06
RU
600
500
400
300
200
100
0
-100
0
100
200
300
400
500
600
700
800
时间（秒）
第一和第二纳米抗体的解离
第二纳米抗体的结合
01A01的结合

图10

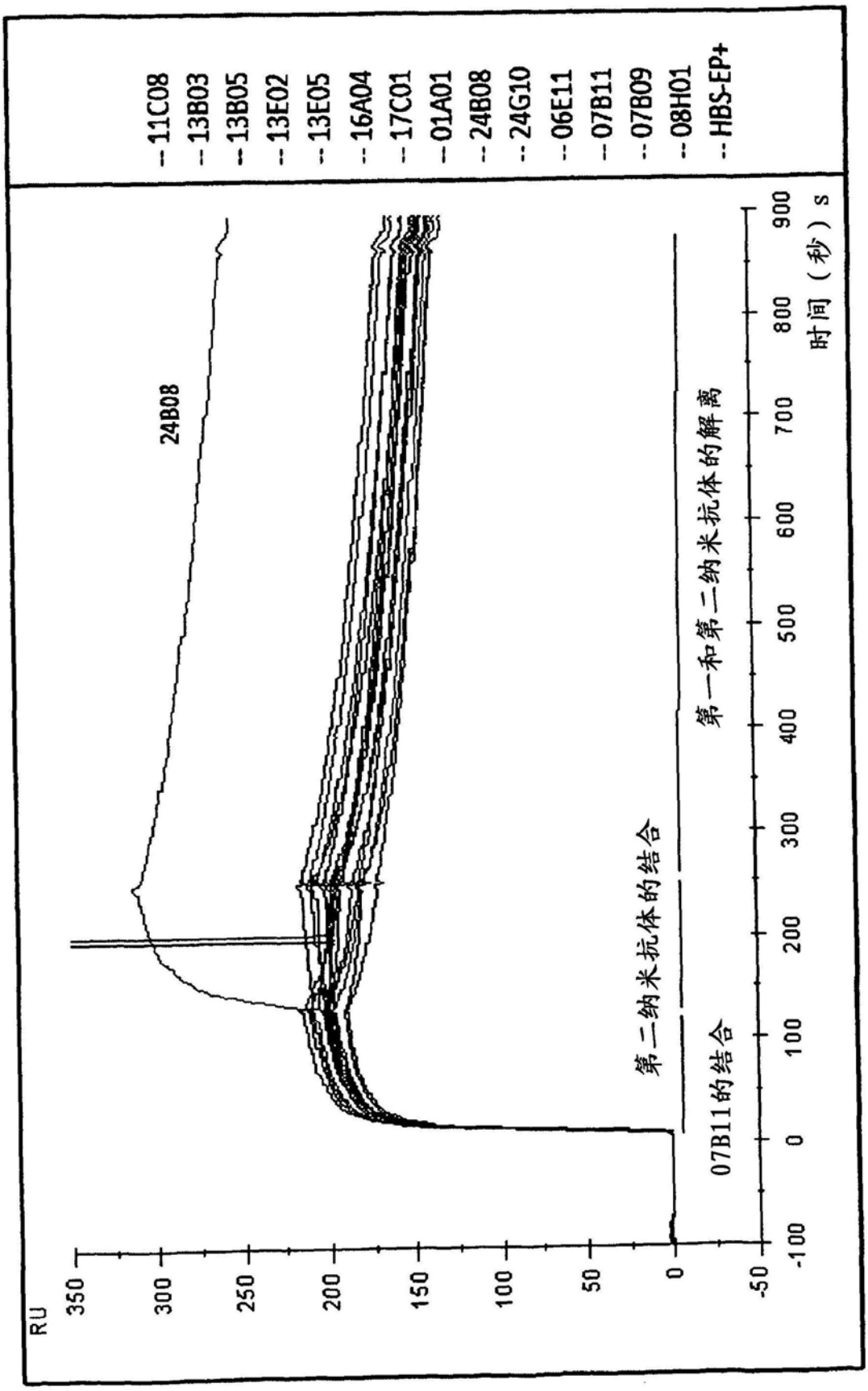

11C08
13B03
13B05
13E02
13E05
16A04
17C01
01A01
24B08
24G10
06E11
07B11
07B09
08H01
HBS-EP+
24B08
RU
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
时间（秒）s
第二纳米抗体的结合
第一和第二纳米抗体的解离
07B11的结合

图11

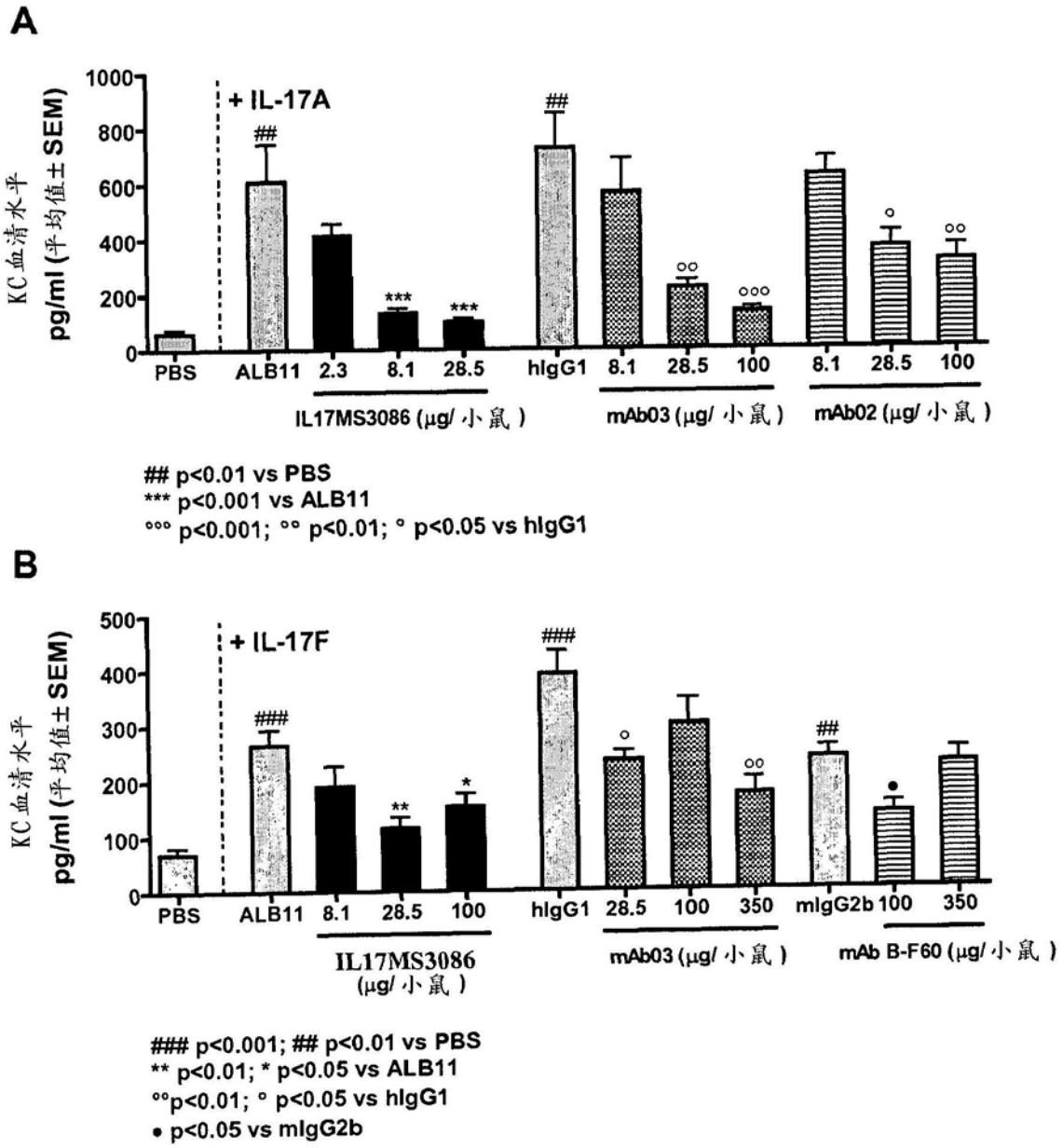

A
KC 血清水平
pg/ml (平均值± SEM)
+ IL-17A
PBS
ALB11
2.3
8.1
28.5
hIgG1
8.1
28.5
100
8.1
28.5
100
IL17MS3086 (μg/ 小鼠)
mAb03 (μg/ 小鼠)
mAb02 (μg/ 小鼠)
p<0.01 vs PBS
*** p<0.001 vs ALB11
°°° p<0.001; °° p<0.01; ° p<0.05 vs hIgG1
B
KC 血清水平
pg/ml (平均值± SEM)
+ IL-17F
PBS
ALB11
8.1
28.5
100
hIgG1
28.5
100
350
mIgG2b
100
350
IL17MS3086
(μg/ 小鼠)
mAb03 (μg/ 小鼠)
mAb B-F60 (μg/ 小鼠)
p<0.001; ## p<0.01 vs PBS
** p<0.01; * p<0.05 vs ALB11
°°p<0.01; ° p<0.05 vs hIgG1
• p<0.05 vs mIgG2b

图12

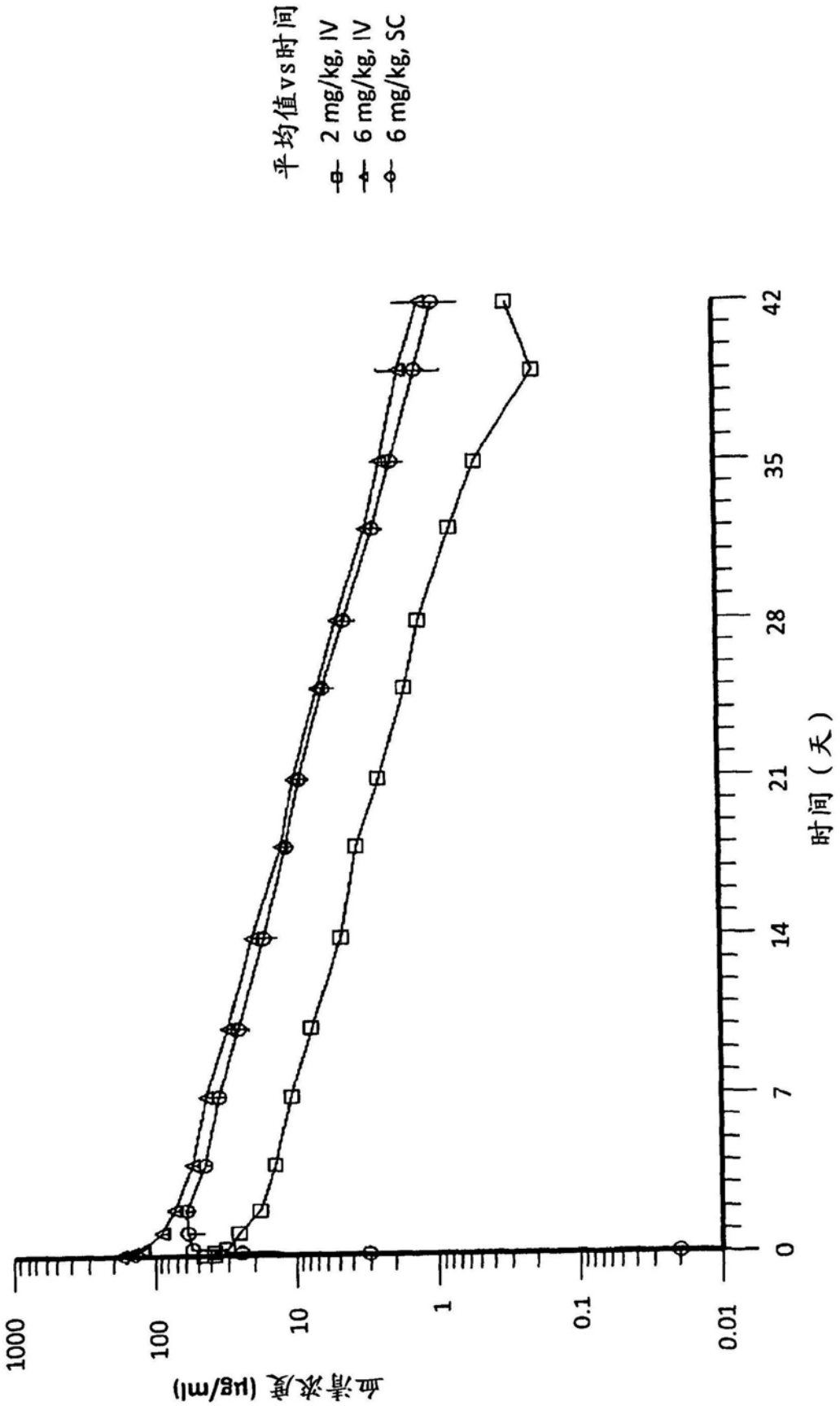

平均值vs时间
2 mg/kg, IV
6 mg/kg, IV
6 mg/kg, SC
血清浓度 (μg/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
7
14
21
28
35
42
时间（天）

图13

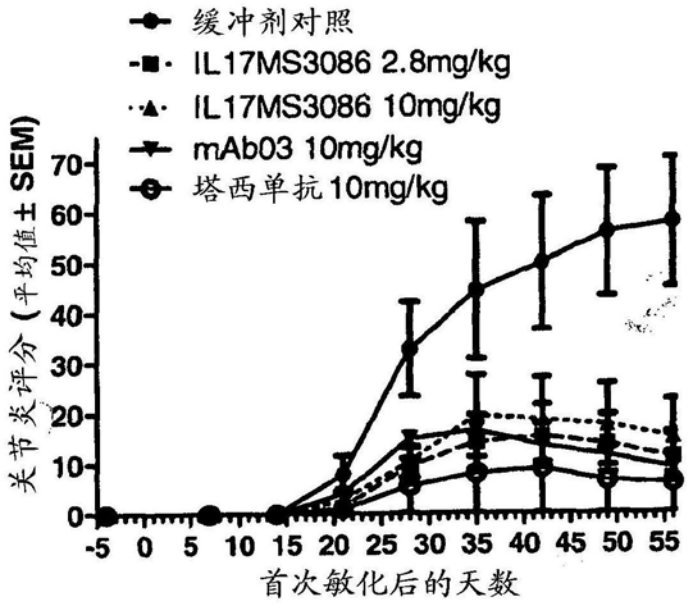

缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗10mg/kg
关节炎评分（平均值±SEM）
0 10 20 30 40 50 60 70
-5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
首次敏化后的天数

图14

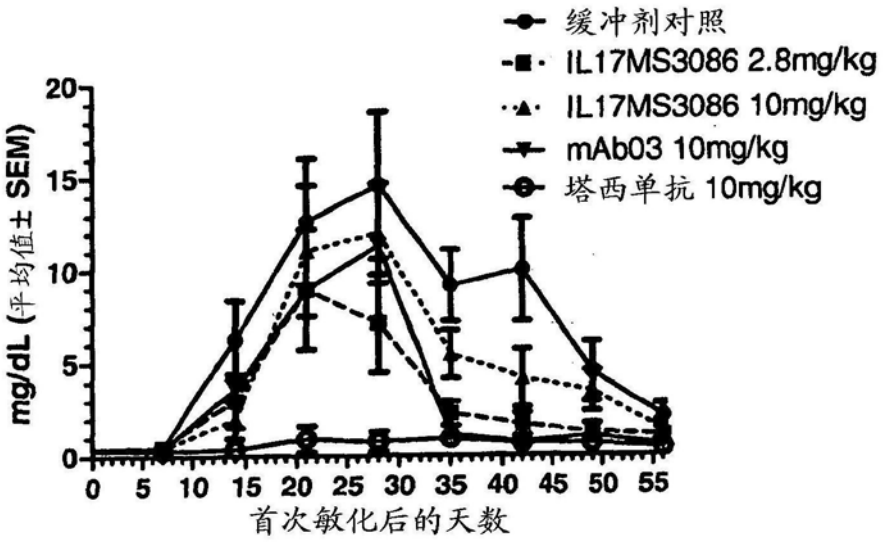
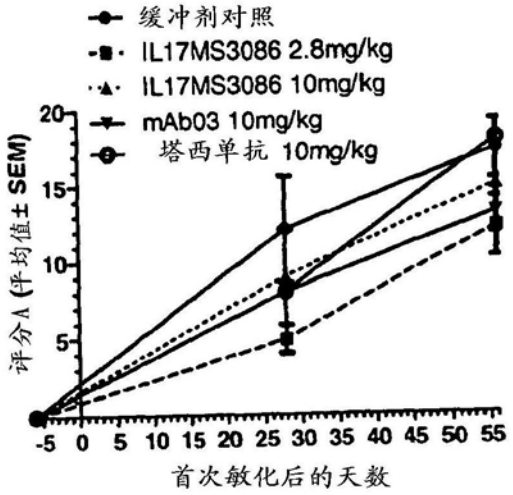

缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗 10mg/kg
mg/dL（平均值±SEM）
0 5 10 15 20
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
首次敏化后的天数

图15

A


缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗 10mg/kg
评分A (平均值± SEM)
20
15
10
5
-5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
首次敏化后的天数

B

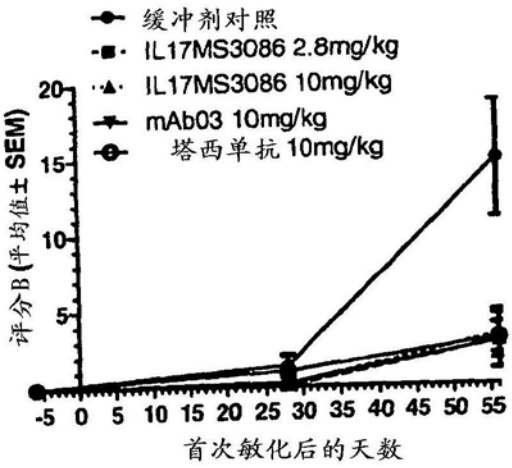

缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗 10mg/kg
评分B (平均值± SEM)
20
15
10
5
-5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
首次敏化后的天数

图16

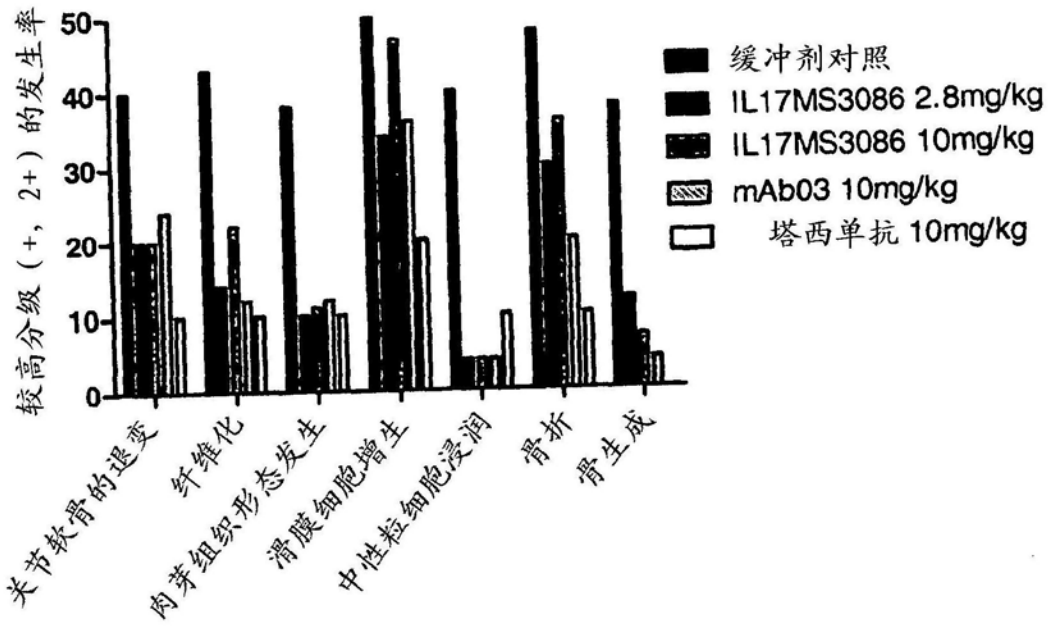

较高分级（+，2+）的发生率
50
40
30
20
10
0
缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗 10mg/kg
关节软骨的退变
纤维化
肉芽组织形态发生
滑膜细胞增生
中性粒细胞浸润
骨折
骨生成

图17

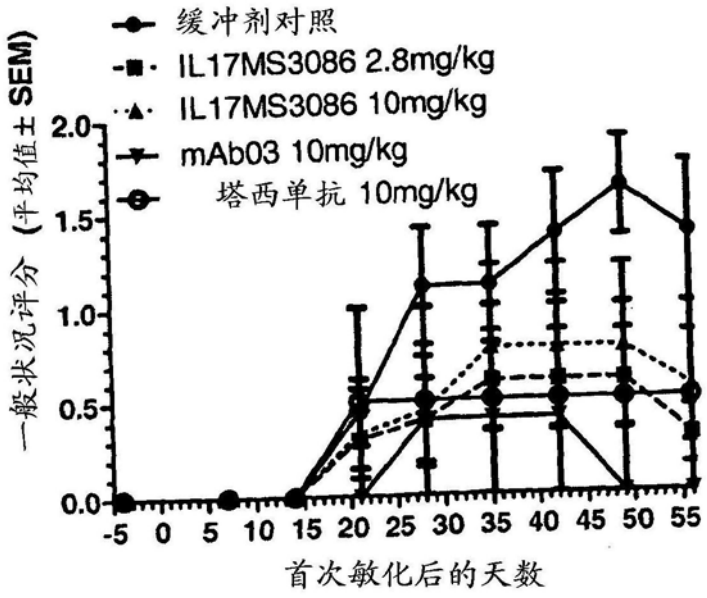

缓冲剂对照
IL17MS3086 2.8mg/kg
IL17MS3086 10mg/kg
mAb03 10mg/kg
塔西单抗 10mg/kg
一般状况评分（平均值±SEM）
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
首次敏化后的天数

图18