202122108

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202122108 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：109126108　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 31 日

(51)Int. Cl.：　*A61K39/395 (2006.01)*　*A61K47/68 (2017.01)*

C07K16/28 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/02　美國　62/882,291

2019/08/02　美國　62/882,346

2019/08/02　美國　62/882,361

2019/08/02　美國　62/882,387

2019/11/25　美國　62/940,196

2019/11/25　美國　62/940,200

2019/11/25　美國　62/940,206

2019/11/25　美國　62/940,208

2019/11/25　美國　62/940,220

2019/11/25　美國　62/940,232

2019/11/25　美國　62/940,228

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC.　(US)

美國

(72)發明人：加內桑　拉庫馬 GANESAN, RAJKUMAR (US)；馬盧瑟查藍　巴拉辛庫馬　維賴羅 MARUTHACHALAM, BHARATHIKUMAR VELLALORE (CA)；茲沃拉克　亞當 ZWOLAK, ADAM (US)；蓋斯特　布萊恩 GEIST, BRIAN (US)；林　淇凡 LIN-SCHMIDT, XIEFAN (US)；范卡塔拉曼尼　沙斯亞戴維 VENKATARAMANI, SATHYADEVI (US)；辛格　桑佳亞 SINGH, SANJAYA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：148 項　圖式數：39　　共 553 頁

(54)名稱

用於多向生物輸送之材料及方法

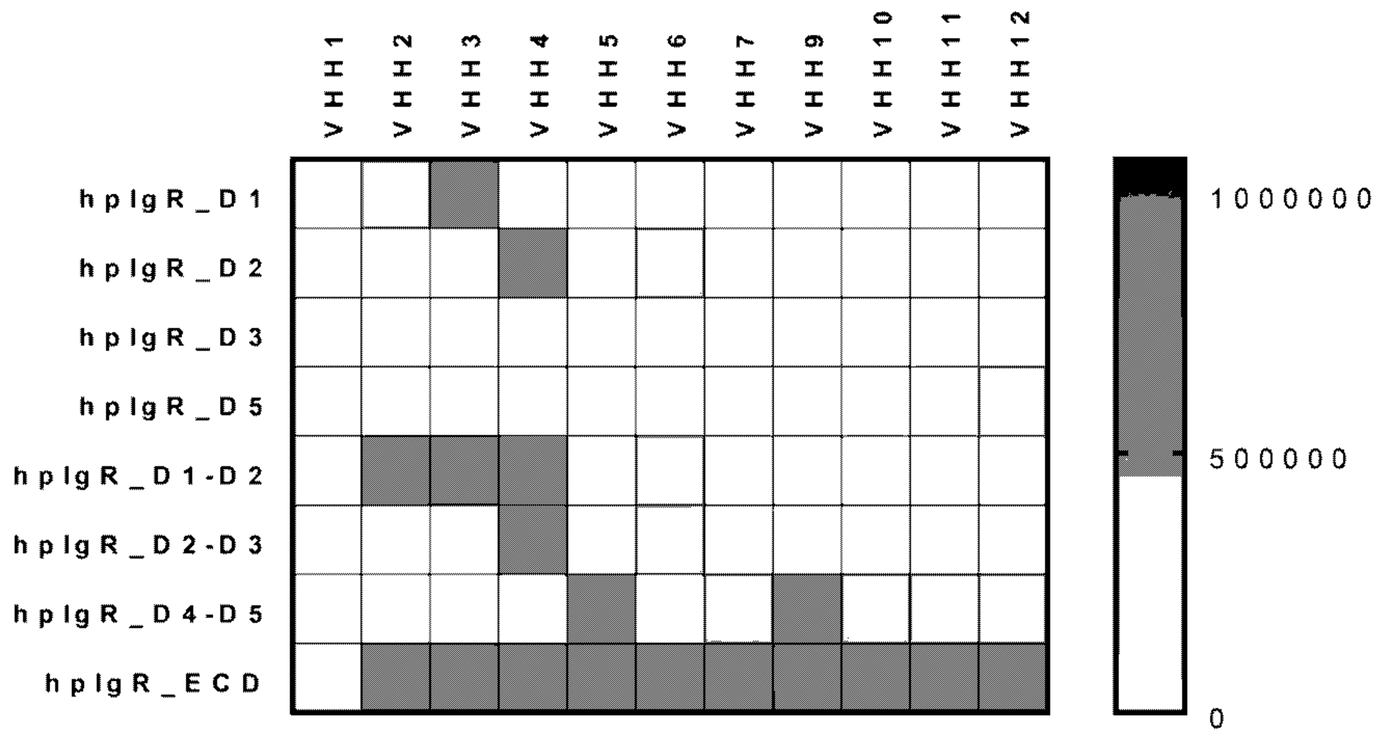
(57)摘要

描述一種用於將單域抗體或治療分子自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該 pIgR 表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該 pIgR 表現性細胞與該單域抗體或該治療分子接觸，其中該單域抗體結合至 pIgR，且該治療分子包含藥劑及該單域抗體。亦描述一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環或固有層或胃腸道的方法，其包含經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來將該治療分子投予至該對象。

A method is described for delivering a single domain antibody or a therapeutic molecule from an apical surface of a polymeric immunoglobulin receptor (pIgR)-expressing cell to a basolateral surface of the pIgR-expressing cell comprising contacting the pIgR-expressing cell with the single domain antibody or the therapeutic molecule, wherein the single domain antibody binds to pIgR, and the therapeutic molecule comprises an agent and the single domain antibody. A method is also described for transporting such a therapeutic molecule to systemic circulation or lamina propria or gastrointestinal tract of a subject

comprising administering the therapeutic molecule to the subject via oral delivery, buccal delivery, nasal delivery or inhalation delivery.

指定代表圖：



【圖2】

202122108

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於多向生物輸送之材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR MULTIDIRECTIONAL BIOTRANSPORTATION

【中文】

描述一種用於將單域抗體或治療分子自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與該單域抗體或該治療分子接觸，其中該單域抗體結合至pIgR，且該治療分子包含藥劑及該單域抗體。亦描述一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環或固有層或胃腸道的方法，其包含經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來將該治療分子投予至該對象。

【英文】

A method is described for delivering a single domain antibody or a therapeutic molecule from an apical surface of a polymeric immunoglobulin receptor (pIgR)-expressing cell to a basolateral surface of the pIgR-expressing cell comprising contacting the pIgR-expressing cell with the single domain antibody or the therapeutic molecule, wherein the single domain antibody binds to pIgR, and the therapeutic molecule comprises an agent and the single domain antibody. A method is also described for transporting such a therapeutic molecule to

systemic circulation or lamina propria or gastrointestinal tract of a subject comprising administering the therapeutic molecule to the subject via oral delivery, buccal delivery, nasal delivery or inhalation delivery.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於多向生物輸送之材料及方法

【英文發明名稱】

MATERIALS AND METHODS FOR MULTIDIRECTIONAL BIOTRANSPORTATION

【技術領域】

【0001】 本文提供單域抗體(例如，VHH域)及其用於遞送藥劑(例如，治療劑)的用途，其包括藉由將藥劑自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面輸送至該pIgR表現性細胞之底側表面。

【先前技術】

【0002】 生物製劑已是醫藥空間中處理許多疾病、病症、及病況包括慢性疾病及各種未滿足醫學需求之潛力漸增的驅動力。實際上，開發中之生物製劑的數量繼續呈指數性增加，特別是在癌症及癌症相關病況、罕見疾病、神經性病症、及免疫性或發炎性疾病、病症、及病況(包括自體免疫病症)的治療領域中。

【0003】 然而，特別是由於它們的分子量及複雜性，遞送生物製劑係具有挑戰性的。雖然合成小分子藥物的分子量範圍從數百至也許數千道耳頓(Da)不等，但生物製劑的分子量可達到150,000 Da以上。其等之相對大尺寸限制其等跨上皮的輸送，包括輸送通過黏膜上皮屏障，並且生物製劑有到達及通過黏膜之輸送挑戰。因此，最普遍的投予模式係經常需要在昂貴醫護設定中的醫護專業服務之侵入性投予。因此，所屬技術領域中需要經由較小侵入性或非侵入性途徑(諸如口服輸送、經頰遞送、經鼻遞

送、或吸入遞送)之有效的藥物投予方法，特別是用於生物製劑。

【發明內容】

【0004】 在一態樣中，本文提供一種用於自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與下列接觸：(i)結合至pIgR之單域抗體；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該單域抗體。

【0005】 在另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0006】 在另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0007】 在又另一態樣中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0008】 在一些實施例中，單域抗體或包含該藥劑及該單域抗體之

治療分子能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被輸送至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0009】 在一些實施例中，pIgR表現性細胞係上皮細胞。在一些實施例中，上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【0010】 在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0011】 在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0012】 在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0013】 在另一態樣中，本文提供一種用於將分子提供至對象之程序，其包含向該對象投予該分子，該分子包含藥劑及結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【0014】 在一些實施例中，分子在對象中能夠自pIgR表現性細胞之頂端表面被提供至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0015】 在一些實施例中，分子在對象中能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被提供至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0016】 在一些實施例中，pIgR表現性細胞係上皮細胞。在一些實施例中，上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【0017】 在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0018】 在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0019】 在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0020】 在另一態樣中，本文提供一種程序，其包含用於將分子提供至對象之步驟。

【0021】 在一些實施例中，分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【0022】 在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0023】 在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0024】 在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0025】 在一個態樣中，本文提供一種用於將分子提供至對象之固有層或胃腸道的系統，其包含適用於向該對象投予之分子，該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送、或其組合來投予至該對象。

【0026】 在一些實施例中，藥劑係糖尿病藥物。在一些實施例中，糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【0027】 在一些實施例中，藥劑係肽、或抗體或其片段。在一些實施例中，抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【0028】 在一些實施例中，藥劑係疫苗。在一些實施例中，疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【0029】 在另一態樣中，本文提供一種系統，其包含用於將分子提供至對象之固有層或胃腸道的構件。

【0030】 在一些實施例中，分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【0031】 在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【0032】 在一些實施例中，藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【0033】 在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0034】 在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【0035】 在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域1。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域2。在一些實施例中，單域抗

體結合至pIgR之胞外域1-2。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域3。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。在一些實施例中，單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【0036】 在一些實施例中，單域抗體與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，單域抗體促進IgA結合至pIgR。

【0037】 在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的K_D係約4至約525 nM。在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的K_D係小於約50 nM。在一些實施例中，單域抗體與pIgR之結合的K_D係約4至約34 nM。

【0038】 在一些實施例中，單域抗體的T_m係約53至約77℃。在其他實施例中，單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【0039】 在一些實施例中，pIgR係人類pIgR。在其他實施例中，pIgR係小鼠pIgR。

【0040】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列(stalk sequence)(例如，SEQ ID NO:143)及/或小鼠pIgR之莖部序列(例如，SEQ ID NO:144或SEQ ID NO:145)。

【0041】 在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGT

YFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR

(SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYF PANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPA DSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【0042】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYA ESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGD

SVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO:

194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFIS GGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0043】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、

RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0044】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGR GTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及

GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRG TYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2 序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或 TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNG RGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270) 之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83) 或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、 AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序 列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、 FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及 AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、 AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及 TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGI THYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGS SGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及

DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARING GGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSG YVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATT TIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT

(SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、

AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTY ADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGG

GTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHY AESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAW GTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIG VREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGG GSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWG TIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSS AGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSG SSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAIS WSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)

之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWN GGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGT YFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITW NGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSG TYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASI TWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYY VSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVS GTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0045】在一些實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：QVQLVESGGGLV QAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGT YYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSI DLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGG GLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNG RGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA

TTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGG GITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVF GSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGL VQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATT TIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARW GQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT VSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSS VSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNT KNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYR QAPGKQRDLVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNS LEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTY RMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNT VYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAP GKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKP EDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EV QVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFV AAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVY

YCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYA MGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTA TLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0046】在一些實施例中，單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGL TFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTI SRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQ GTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLA CAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADS VKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESV KGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETY WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSC AVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAI TRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSY AMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYR

QAPGNQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNS LKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPG KERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPE DTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVE SGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAIS WSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTL YADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSG TYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKE REFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDT AVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0047】在一些實施例中，單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSY RMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDN AKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQV

TVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGL
TFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTI
SRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWG
QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSC
AASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTI
SRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGT
QVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCA
VSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAIT
RDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS
(SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYA
MGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTV
YLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGW
YRQAPGNQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHM
NSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP
GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP
EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0048】在一些實施例中，單域抗體經基因融合或化學接合至藥劑。

【0049】在一些實施例中，本文提供之單域抗體進一步包含連接子，該連接子係在單域抗體與藥劑之間。在一些實施例中，連接子係多肽。在一些實施例中，連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由 EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【0050】在一些實施例中，單域抗體經化學接合至藥劑。在其他實施例中，單域抗體經非共價鍵結至藥劑。

【0051】在一些實施例中，本文提供之方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【0052】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID

NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【0053】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、

DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGY GDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或 SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【0054】在一些實施例中，單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ

ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSP ADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTY SSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIG VREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYV SGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADS PAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【圖式簡單說明】

【0055】本專利或申請文件至少含有一個以彩色製成的圖式。在提出申請並支付必要費用後，專利局會提供具有彩色圖式的本專利或專利申請公開案副本。

[圖1A]及[圖1B]係顯示pIgR介導雙向胞吞轉送之路徑的示意圖。圖1A顯示，結合至pIgR外域之分泌成分(secretory component)(域1至5)的分子，諸如二聚體IgA(天然配體)或VHH(人工pIgR配體)，可使上皮細胞自底側至頂端方向進行胞吞轉送，且自血液到達黏膜腔。此分泌成分介導的正向輸送可用於將分子自全身循環遞送至黏膜腔。本文描述VHH分子，其結合至分泌成分，並自上皮之底側至頂端面進行胞吞轉送。圖1B顯示，結合至pIgR外域之莖部區域的分子(任何人工配體)，可使上皮細胞自頂端至底側方向進行胞吞轉送，且自黏膜腔到達血液。此莖部介導的反向輸送可用於在口服攝取後將分子遞送至全身循環。

[圖2]繪示有關pIgR結合體之表位定位(epitope mapping)的數據。九種HIS標記pIgR建構體(D1、D2、D3、D4、D5、D1-D2、D2-D3、D3-D4、及D4-D5)係自HEK293細胞表現並純化(使用固定化金屬離子親和力層析法)。因為兩種建構體(D4及D3-D4)的表現及純化產率非常低，此等並未用於結合研究。圖2之熱圖顯示VHH-單Fc分子與固定化pIgR建構體的結合，以電致化學發光單位表示。所有正交互作用的K_D值係藉由生物層干涉術測量。圖2之熱圖指示，VHH2及VHH3之表位主要含在hpIgR域1內，VHH4及VHH6之表位主要含在hpIgR域2內，而其他六種VHH之表位主要含在hpIgR域4-5內。

[圖3A]至[圖3B]繪示有關VHH對於IgA結合至hpIgR-ECD之效應的

數據。圖3A顯示針對dIgA2不存在(藍色)及存在(紅色)下，全長hpIgR ECD與固定化VHH-單Fc結合的K_D值。圖3B顯示針對VHH-單Fc分子存在下及不存在下，固定化dIgA2與hpIgR外域結合的K_D值。使用胺反應性生物感測器將dIgA2固定化，並藉由生物層干涉術測量pIgR及pIgR-VHH複合物的結合。三種分子(VHH2、VHH3、及VHH5)對於IgA結合至pIgR具有負面效應。其他VHH分子展示對於IgA結合至pIgR的微小正面效應。

[圖4]描繪有關VHH-單Fc分子之胞吞轉送活性的檢定結果。上圖係用於檢定VHH胞吞轉送之EpiAirway初代人類肺組織模型的示意圖。為了在胞吞轉送之前及之後，將存在於底側腔室及頂端腔室的VHH量定量，開發了meso-scale discovery (MSD)檢定。使用生物素化抗VHH抗體以捕捉在鏈黴親和素盤上的VHH-單Fc分子，並使用釕化抗人類Fc抗體作為偵測抗體。下圖係顯示在VHH處理後24小時，存在於頂端黏液中之VHH量的圖。相對於對照VHH分子(VHH1、VHH13、及VHH14)，五種VHH分子(VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12)顯示其黏膜量增加大於20倍。

[圖5]繪示顯示追蹤跨初代人類肺組織模型之pIgR及VHH的數據。圖5之左圖係顯示在經過胞吞轉送後，EpiAirway初代人類肺組織模型上保留之pIgR量的熱圖。圖5之右圖係顯示在經過胞吞轉送後，EpiAirway初代人類肺組織模型上保留之VHH量的熱圖。在處理後48小時後，將組織樣本固定、透化，並針對hpIgR及VHH進行染色。使用Opera Phenix共焦雷射顯微鏡術，藉由間接免疫螢光將跨組織模型保留之pIgR及VHH的量定量。圖5顯示，VHH展示跨組織深度空間之pIgR及VHH分布的不同概況。圖5亦顯示，在五種顯示有效胞吞轉送的VHH之中，經VHH2、

VHH9、及VHH12處理的組織模型相較於其他VHH，在頂端表面附近顯示較高的VHH染色。經VHH6處理的模型顯示最低的跨組織厚度之VHH及pIgR兩者的染色。成像研究證實了胞吞轉送結果，並顯示hpIgR及VHH的共定位，特別是更接近頂端上皮時。

[圖6A]係顯示pIgR結構的示意圖。

[圖6B]係顯示pIgR介導輸送之機制的示意圖。本圖係修改自Kaetzel, Curr. Biol., 2001, 11(1):R35-38。

[圖7]顯示在各種器官中之pIgR表現。

[圖8]顯示用於評估由mpIgR抗原產生的VHH分子之選擇標準。

[圖9]顯示用於評估由hpIgR抗原產生的VHH分子之選擇標準。

[圖10]顯示針對VHH分子結合至表現pIgR之MDCK細胞的能力之檢定結果。

[圖11]顯示MDCK細胞上之hpIgR表現。染色顯示hpIgR位於MDCK細胞單層之表面及內部。單層內hpIgR染色的分布並不均勻。初始實驗顯示hpIgR受體密度為每個細胞之表面上約6000個。藍色指示針對細胞核的Hoechst染色，綠色指示抗體染色，而紅色指示抗Rab5染色。

[圖12A]至[圖12B]顯示使用MDCK-hpIgR細胞之VHH胞吞轉送檢定的結果，如實例3所述。圖12B之左圖顯示於0、24、及48小時的頂端VHH量。圖12B之右圖顯示相對於對照VHH，於24小時的頂端VHH量之增加倍數。

[圖12C]顯示自底側至頂端腔室跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的胞吞轉送活性。顯示相對於對照VHH，於24小時的頂端VHH量之增加倍數。

[圖13]顯示一組VHH分子的序列特性，其中顯示具高度保留序列相似性的區域(SEQ ID NO.: 93至95、97至103、及247至249)。

[圖14]係彙總VHH分子純化的表。

[圖15]顯示VHH分子的A-SEC純化結果。

[圖16]顯示VHH分子的SEC-MALS分析結果。

[圖17]顯示藉由微差掃描螢光測定法(differential scanning fluorimetry, DSF)對VHH分子進行之熱穩定性檢定的結果。

[圖18]描繪EpiAirway人類組織模型。

[圖19]顯示使用EpiAirway模型進行之VHH胞吞轉送檢定的結果。左圖顯示於0、24、及48小時的頂端黏液中各經測試VHH之量的熱圖。將由MSD檢定獲得之電致化學發光(ECLU)單位以熱圖作圖。右上圖顯示於24小時的頂端黏液中VHH量，且右下圖顯示頂端黏液中相對於對照組的VHH增加倍數。右上圖顯示，五種VHH(VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12)顯示其黏膜量相對於對照VHH分子增加>20倍，且右上圖亦顯示，VHH12顯示在黏液中相對於對照VHH增加38倍並展示最高的胞吞轉送活性。

[圖20]顯示使用EpiAirway模型進行之IgA胞吞轉送檢定的結果。圖20顯示，相對於VHH3及VHH14(陰性對照組)，經VHH2及經VHH12處理之組織樣本的VHH染色強烈，且與pIgR共定位。

[圖21]顯示hpIgR與VHH的共定位。

[圖22]顯示，3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之頂端表面的定位。

[圖23]顯示EpiAirway組織模型係在傾斜膜上。

[圖24]繪示Opera Phenix成像及分析的策略，以克服隨EpiAirway組織模型發生的傾斜組織問題。

[圖25]顯示呈非活性構形之無配體hpIgR的晶體結構。本圖係修改自Stadtmueller et al., Elife, March 4, 2016, e10640。

[圖26]顯示受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構。本圖係修改自Bonner et al., J. Biol. Chem., 2009, 284(8):5077-87。

[圖27A]顯示IgA胞吞轉送的結構模型。本圖係修改自Stadtmueller et al., Elife, March 4, 2016, e10640。

[圖27B]顯示pIgR介導二聚體IgA跨黏膜上皮屏障輸送的示意圖。(1)由漿細胞生產IgA及IgA二聚化；(2)二聚體IgA (dIgA)與pIgR ECD在上皮底側面上的結合(pIgR-dIgA交互作用係由pIgR之域1及5、及dIgA之Fc及J鏈介導)。(3) pIgR介導的二聚體IgA胞吞轉送(格形蛋白(clathrin)介導的胞吞(endocytosis)驅動底側至頂端輸送，且在到達頂端面時，pIgR ECD經蛋白酶裂解並連同IgA釋放至黏液中。與分泌之pIgR ECD(分泌成分)複合的黏膜IgA稱為分泌型IgA (sIgA))；及(4)由sIgA中和黏膜抗原。

[圖28A]至[圖28D]顯示IgA對於VHH結合至hpIgR之效應。

[圖29]顯示pIgR結合體VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12之域級(domain-level)表位定位的結果。上圖之卡通圖係修改自Stadtmueller et al., Elife, March 4, 2016, e10640。

[圖30A]顯示hpIgR D2結合體之結合動力學。

[圖30B]顯示hpIgR D4-D5結合體之結合動力學。

[圖31]顯示VHH2及VHH3(SEQ ID NO.: 93至95)的性質。

[圖32A]繪示hpIgR之域結構及序列，並顯示D1對於IgA結合至hpIgR而言是必要的。本圖係修改自Stadtmueller et al., Elife, March 4, 2016, e10640(SEQ ID NO.: 250至252)。

[圖32B]顯示分泌型IgA1 (sIgA1)(二聚體IgA與分泌成分之間的複合物)的結構，其係藉由溶液散射(solution scattering)及AUC資訊之受限模型化獲得(由PDB ID 3CHN建立)。重鏈以橘色顯示，輕鏈以綠色顯示，J鏈以粉紅色顯示，且分泌成分以藍綠色顯示。本圖係修改自Bonner et al., Mucosal Immunol., 2:74-84 (2009)。

[圖33A]至[圖33D]顯示實例6的VHH/IgA競爭研究結果。圖33A中之晶體結構係修改自Stadtmueller et al., Elife, March 4, 2016, e10640(SEQ ID NO.: 250及253至257)。圖33B顯示由PDB ID 5D4K建立的hpIgR域1的卡通圖。hpIgR域1之CDR1、CDR2、及CDR3分別以橘色、粉紅色、及淺紅色顯示，其中hpIgR域1 CDR經換為對應的硬骨魚CDR，以測試hpIgR域1 CDR對於VHH結合的影響。圖33C顯示IgA與固定化pIgR構造的結合，其包括KD值(KD、Kon、或Koff)。圖33D顯示VHH2及VHH3與經感測器固定化之HIS標記pIgR蛋白建構體結合的動力學參數。KD、Kon、或Koff係分別顯示於左下圖、左上圖、及右上圖中。圖33D顯示，hD1_tCDR2建構體並未顯示與VHH2及VHH3兩者的結合。結合動力學參數係藉由生物層干涉術獲得，且右下圖顯示VHH2及VHH3與pIgR域建構體(相對於全長hpIgR ECD)的結合之KD值的倍數變化。

[圖34]顯示描述VHH2與VHH3如何彼此競爭結合至pIgR的數據。

[圖35]繪示，四種分子(VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6)辨識出pIgR上的埋藏表位。

[圖36A]至[圖36B]顯示，VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表位。

[圖37A]至[圖37B]顯示，如實例7所述，在使用MDCK-hpIgR單層之正向及反向胞吞轉送檢定中的VHH-單Fc分子結果。此等結果證實雙向輸送。圖37A顯示正向胞吞轉送(底側至頂端方向)的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，而於處理後24小時(淺灰)及48小時(深灰)，顯示相對於對照組的頂端[VHH]增加倍數。就正向胞吞轉送而言，相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、或VHH12域之五種VHH-單Fc分子顯示其於48小時的頂端濃度增加>20倍，而包含VHH4域之VHH-單Fc分子顯示其頂端濃度增加15倍。圖37B顯示反向胞吞轉送(頂端至底側方向)的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室，而於處理後24小時(淺灰)及48小時(深灰)，顯示相對於對照組的底側[VHH]增加倍數。相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH6、VHH11、或VHH12域之VHH-單Fc分子顯示其於48小時的底側濃度增加>10倍。就反向胞吞轉送而言，相對於對照VHH-單Fc分子，包含VHH2、VHH4、或VHH9域之VHH-單Fc分子顯示其於48小時的底側濃度增加>5倍。圖37A及圖37B的結果係自三項獨立實驗獲得，各者含有兩個技術重複。

[圖38A]至[圖38B]顯示，如實例7所述，在使用MDCK-hpIgR單層之正向及反向胞吞轉送檢定中的VHH-單Fc分子結果。此等結果證實雙向輸送。為了測試正向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並將於處理後24及48小時的頂端VHH-單Fc量定量(B至A檢定)。為了測試反向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc

分子添加至頂端腔室，並將於處理後24及48小時的底側VHH量定量(A至B檢定)。B至A檢定中的頂端VHH (μg)以淺灰色顯示，而A至B檢定中的底側VHH (μg)以深灰色顯示。圖38A顯示於VHH處理後24小時的VHH-單Fc分子之正向與反向輸送比較。圖38B顯示於VHH處理後48小時的VHH-單Fc分子之正向與反向輸送比較。

[圖39A]至[圖39B]顯示，如實例7所述，跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的正向及反向胞吞轉送動力學結果。圖39A顯示正向胞吞轉送動力學(底側至頂端方向)的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室。於VHH處理後不同時間點(0、4、8、12、24、36、及48小時)，將存在於頂端腔室中的VHH量(μg)定量並加以顯示。在頂端腔室中，VHH-單Fc分子的濃度隨時間增加。就八種VHH-單Fc分子，>10%的底側VHH輸入(2 μg)係輸送至頂端腔室(包含VHH3或VHH7域之VHH-單Fc分子除外)。圖39B顯示反向胞吞轉送動力學(頂端至底側方向)的結果，其中將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室。於VHH處理後不同時間點(0、4、8、12、24、36、及48小時)，將存在於底側腔室中的VHH量(μg)定量並加以顯示。在底側腔室中，VHH-單Fc分子的濃度隨時間增加。就六種VHH-單Fc分子，>10%的頂端VHH輸入(2 μg)係輸送至底側腔室(包含VHH2、VHH4、VHH6、VHH9、VHH11、或VHH12域之VHH-單Fc分子除外)。

【實施方式】

[相關申請案之交互參照]

【0056】 本申請案主張下列之優先權：2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,232號、2019年11月25日申請之美國臨時專利

申請案第62/940,228號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,220號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,208號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,206號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,200號、2019年11月25日申請之美國臨時專利申請案第62/940,196號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,387號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,361號、2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,346號、及2019年8月2日申請之美國臨時專利申請案第62/882,291號，該等申請案之各者之全文以引用方式併入本文中。

序列表

【0057】 本申請案以引用方式併入序列表，該序列表以文字格式隨本申請案提交，標題為「14620-204-228_SL.txt」，建立於2020年7月28日，大小為169,502位元組。

【0058】 本揭露部分係基於如本文所提供之結合至pIgR的單域抗體(例如，VHH域)能夠將藥劑自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面輸送或促進輸送至pIgR表現性細胞之底側表面的意外發現，且因此提供一種經由例如口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送用於投予治療分子(包括診斷分子)至例如對象之全身循環或固有層或胃腸道的有效方法。

5.1. 定義

【0059】 本文所述或參照的技術及程序包括該些所屬技術領域中具有通常知識者通常熟知及/或經常使用習知方法採用者，諸如例如於以下所述之廣泛利用之方法：Sambrook et al., Molecular Cloning: A

Laboratory Manual (3d ed. 2001)；Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 2003)；Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009)；Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010)；及Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)。

【0060】除非在本文中另有定義，本實施方式中所使用之所有技術與科學用語均具有所屬技術領域中具有通常知識者所共同了解的意義。為了說明本說明書之目的，將應用下列用語之說明且每當適當時，用於單數的用語亦將包括複數且反之亦然。在所提出之用語之任何說明與以引用方式併入本文中之任何文件衝突的情況下，應以以下提出之用語的說明為主。

【0061】用語「抗體(antibody)」、「免疫球蛋白(immunoglobulin)」、或「Ig」在本文中可互換使用，且係以最廣泛的意義使用，並涵蓋例如單株抗體(包括促效劑、拮抗劑、中和抗體、全長或完整單株抗體)、具有多表位或單表位特異性之抗體組成物、多株或單價抗體、多價抗體、由如下文所述之至少兩種完整抗體、單鏈抗體、及其片段所形成之多特異性抗體(例如，只要展現所欲生物活性之雙特異性抗體)。抗體可為人類、人源化的、嵌合的、及/或親和力成熟的、以及來自其他物種的抗體，例如小鼠及兔抗體等。用語「抗體(antibody)」意欲包括在多肽之免疫球蛋白類別內之B細胞的多肽產物，其可結合至特定分子抗原且係由兩對相同的多肽鏈所構成，其中各對具有一個重鏈(約50至70 kDa)及一個輕鏈(約25 kDa)，各鏈之各胺基端部分包括約100至約130或更多個胺基酸的可變區，且各鏈之各羧基端部分包括恆定區。請參見例

如，Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2d ed. 1995)；及Kuby, Immunology (3d ed. 1997)。在具體實施例中，特定分子抗原(包括多肽或表位)可被本文提供之抗體結合。抗體亦包括但不限於合成抗體、重組生產之抗體、包括來自駱駝科物種(例如，駱馬或羊駝)或其等之人源化變體之單域抗體、細胞內抗體(intrabody)、抗獨特型(抗Id)抗體、及上述任一者之功能性片段(例如，抗原結合片段)，該功能性片段係指抗體重鏈或輕鏈多肽的一部分，其保留該片段所衍生自之抗體的一些或所有結合活性。功能性片段(例如，抗原結合片段)之非限制性實例包括單鏈Fv (scFv)(例如，包括單特異性、雙特異性等)、Fab片段、F(ab')片段、$F(ab)_2$片段、$F(ab')_2$片段、經雙硫鍵連接之Fv (dsFv)、Fd片段、Fv片段、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、及迷你抗體(minibody)。特別是，本文中所提供之抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性部分，例如含有結合至抗原的抗原結合部位的抗原結合域或分子(例如，抗體之一或多個CDR)。此類抗體片段可見於例如Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989)；Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995)；Huston *et al.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224；Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515；及Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990)。本文中所提供之抗體可為任何類別(例如，IgG、IgE、IgM、IgD、及IgA)或任何子類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2)的免疫球蛋白分子。抗體可係促效性抗體或拮抗性抗體。抗體可係非促效性亦非拮抗性。

【0062】「抗原(antigen)」係抗體可選擇性結合之結構。目標抗原

可為多肽、碳水化合物、核酸、脂質、半抗原、或其他天然存在或合成的化合物。在一些實施例中，目標抗原係多肽。在某些實施例中，抗原係與細胞相關聯，例如存在於細胞上或細胞中。

【0063】「完整(intact)」抗體係包含抗原結合部位以及CL及至少重鏈恆定區CH1、CH2、及CH3的抗體。恆定區可包括人類恆定區或其胺基酸序列變體。在某些實施例中，完整抗體具有一或多種效應功能。

【0064】用語「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」、「抗原結合域(antigen-binding domain)」、「抗原結合區(antigen-binding region)」、及類似用語係指一結合分子的部分，其包含與抗原交互作用並賦予結合劑之對抗原的特異性及親和力之胺基酸殘基(例如，CDR)。如本文中所使用，「抗原結合片段」包括「抗體片段(antibody fragment)」，其包含完整抗體之一部分，諸如完整抗體之抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、及Fv片段；雙鏈抗體及二-雙鏈抗體(參見例如，Holliger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48；Lu *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72；Hudson *et al.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34；WO 93/11161；及美國專利第5,837,242及6,492,123號)；單鏈抗體分子(參見例如，美國專利第4,946,778號；第5,260,203號；第5,482,858號；及第5,476,786號)；雙可變域抗體(參見例如，美國專利第7,612,181號)；單可變域抗體(sdAb)(參見例如，Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101；及Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA.101:12444-49)；及自抗體片段形成之多特異性抗體。

【0065】如本文中所使用之「單域抗體(single domain antibody)」

或「sdAb」係指單一單體可變抗體域，且其能夠進行抗原結合(例如，結合至pIgR的單域抗體)。單域抗體包括如本文所述之VHH域。單域抗體之實例包括但不限於天生不含輕鏈的抗體(諸如來自駱駝科物種(例如駱馬)者)、衍生自習知4鏈抗體之單域抗體、經工程改造之抗體、及衍生自抗體者以外的單域支架。單域抗體可衍生自任何物種，其包括但不限於小鼠、人類、駱駝、駱馬、山羊、兔、及牛。例如，單域抗體可衍生自駱駝科物種所產生的抗體，駱駝科物種例如駱駝、駱馬、單峰駱駝(dromedary)、羊駝、及原駝(guanaco)(如本文所述)。除了駱駝科以外的其他物種可生產天生不含輕鏈的重鏈抗體；衍生自此類其他物種的VHH係在本揭露之範疇內。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如VHH)具有FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4之結構。單域抗體可經基因融合或化學接合至如本文所述之另一分子(例如藥劑)。

【0066】用語「結合(bind)」或「結合(binding)」係指分子之間的交互作用，包括例如形成複合物。交互作用可為例如非共價交互作用，包括氫鍵、離子鍵、疏水性交互作用、及/或凡得瓦交互作用。複合物亦可包括藉由共價或非共價鍵、交互作用、或力而固持在一起的二或更多個分子之結合。抗體上之單一抗原結合部位與目標分子(諸如抗原)之單一表位之間的總非共價交互作用之強度係該抗體或功能性片段對該表位的親和力。結合分子(例如，抗體)對單價抗原之解離速率(k_{off})對締合速率(k_{on})之比率(k_{off}/k_{on})係解離常數K_D，其與親和力呈逆相關。K_D值越低，抗體的親和力越高。不同的抗體及抗原複合物有不同的K_D值，且取決於k_{on}及k_{off}兩者。本文提供之抗體的解離常數K_D可使用本文中所提供之任何方法或所屬技術領域中具有通常知識者習知之任何其他方法來判定。一個結合部

位的親和力並不總是反映抗體與抗原之間交互作用的真實強度。當含有多個重複抗原決定位的複合抗原(諸如多價抗原)與含有多個結合部位之抗體接觸時，抗體與抗原在一個部位的交互作用將增加在第二部位反應的可能性。在多價抗體與抗原之間的此多個交互作用的強度被稱為親合力(avidity)。

【0067】關於本文中所述之結合分子的諸如「結合至(bind to)」、「特異性結合至(that specifically bind to)」、及類似用語在本文中亦可互換使用，且係指結合分子或抗原結合域特異性結合至抗原(諸如多肽)。結合至或特異性結合至抗原之結合分子或抗原結合域可與相關抗原具有交叉反應性。在某些實施例中，結合至或特異性結合至抗原之結合分子或抗原結合域不與其他抗原交叉反應。結合至或特異性結合至抗原之結合分子或抗原結合域可例如藉由免疫檢定、Octet®、Biacore®、或所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他技術來識別。在一些實施例中，當使用實驗技術諸如放射性免疫檢定(RIA)及酶聯免疫吸附檢定(ELISA)所判定之結合分子或抗原結合域結合至抗原的親和力高於任何交叉反應性抗原時，該結合分子或抗原結合域結合至或特異性結合至抗原。一般而言，特異性或選擇性反應將至少為背景信號或雜訊的兩倍，且可高於背景10倍。關於結合特異性的討論請參見例如Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989)。在某些實施例中，例如，藉由螢光活化細胞分選(FACS)分析或RIA所判定，結合分子或抗原結合域與「非目標」蛋白結合的程度係小於該結合分子或抗原結合域與其特定目標抗原之結合的約10%。關於諸如「特異性結合(specific binding)」、「特異性結合至(specifically binds to)」、或「對...具特異性(is specific for)」之用語意指可測量地不同於非

特異性交互作用之結合。特異性結合可藉由例如判定分子之結合相較於對照分子之結合來測量，對照分子通常係具有類似結構但不具有結合活性之分子。例如，特異性結合可藉由與對目標類似之對照分子(例如，過量非標示目標)的競爭來判定。在此情況下，若經標示之目標對於探針之結合受到過量未標示目標的競爭性抑制，則表示特異性結合。結合至抗原之結合分子或抗原結合域包括能夠以足夠親和力結合該抗原使得該結合分子可例如作為靶向抗原的診斷劑使用之結合分子或抗原結合域。在某些實施例中，結合至抗原之結合分子或抗原結合域具有小於或等於800 nM、600 nM、550 nM、500 nM、300 nM、250 nM、100 nM、50 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、或0.1 nM之解離常數(K_D)。在某些實施例中，結合分子或抗原結合域結合至在來自不同物種(例如，在人類及食蟹獼猴物種之間)之抗原之間具保留性之抗原的表位。

【0068】「結合親和力(binding affinity)」通常係指分子(例如結合蛋白諸如抗體)之單一結合部位與其結合夥伴(例如抗原)之間非共價交互作用之總和強度。除非另有指示，本文中所使用之「結合親和力(binding affinity)」係指反映結合對的成員(例如抗體及抗原)之間1:1交互作用的固有結合親和力。結合分子X對其結合夥伴Y之親和力通常可藉由解離常數(K_D)表示。親和力可藉由所屬技術領域中已知的常見方法測量，包括本文所述者。低親和力抗體通常會緩慢結合抗原並傾向於輕易解離，而高親和力抗體通常更快結合抗原並傾向於維持較長的結合。各種測量結合親和力之方法係所屬技術領域中已知的，其任一者皆可用於本揭露之目的。特定的說明性實施例包括以下。在一實施例中，「K_D」或「K_D值」可藉由所

屬技術領域中已知的檢定來測量，例如藉由結合檢定。K_D可在RIA中測量，例如以所關注抗體之Fab版本及其抗原來執行(Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865-81)。K_D或K_D值亦可藉由使用生物層干涉術(BLI)或表面電漿共振(SPR)檢定來測量，藉由使用例如Octet®Red96系統之Octet®，或藉由使用例如Biacore®TM-2000或Biacore®TM-3000之Biacore®。「締合速率(on-rate或rate of association或association rate或kon)」亦可藉由上述之相同的生物層干涉術(BLI)或表面電漿共振(SPR)技術使用例如Octet®Red96、Biacore®TM-2000、或Biacore®TM-3000系統來判定。

【0069】 在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「嵌合(chimeric)」序列，其中重鏈及/或輕鏈的一部分係與衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中的對應序列相同或同源，然而(多個)鏈之其餘部分係與衍生自另一種物種或屬於另一種抗體類別或子類別之抗體以及此等抗體之片段中的對應序列相同或同源，只要其等展現所欲生物活性(請參見美國專利第4,816,567號；及Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55)。嵌合序列可包括人源化序列。

【0070】 在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含非人類(例如，駱駝、鼠、非人類靈長動物)抗體的「人源化(humanized)」形式之部分，其包括來自人類免疫球蛋白(例如，接受者抗體)之序列，其中天然CDR殘基係經來自具有所欲特異性、親和力、及能力的非人類物種(例如，捐贈者抗體)諸如駱駝、小鼠、大鼠、兔、或非人類靈長動物之對應CDR的殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白序列的一或多個FR區殘基係經對應之非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含在接受者抗體

中或在供體抗體中未發現的殘基。進行這些修飾以進一步精進抗體性能。人源化抗體重鏈或輕鏈可包含實質上所有至少一或多個可變區，其中所有或實質上所有CDR對應非人類免疫球蛋白之CDR，並且所有或實質上所有FR係人類免疫球蛋白序列之FR。在某些實施例中，人源化抗體將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，典型為人類免疫球蛋白之該者。關於進一步細節，請參見Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25；Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29；Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96；Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89；美國專利第6,800,738號；第6,719,971號；第6,639,055號；第6,407,213號；及第6,054,297號。

【0071】在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「完全人類抗體(fully human antibody)」或「人類抗體(human antibody)」之部分，其中該等用語在本文中可互換使用並且係指包含人類可變區及例如人類恆定區的抗體。結合分子可包含單域抗體序列。在具體實施例中，該等用語係指包含人類來源之可變區及恆定區的抗體。在某些實施例中，「完全人類(fully human)」抗體亦可涵蓋結合多肽並且係由人類生殖系免疫球蛋白核酸序列之天然存在的體細胞變體核酸序列所編碼之抗體。用語「完全人類抗體(fully human antibody)」包括具有如Kabat *et al.*所述之對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區的抗體(參見Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。「人類抗體(human antibody)」係具備對應於人類生產之抗體及/或使用任何用於製造人類抗體之技術所製造的胺基酸序列之抗體。人

類抗體之此定義特別排除包含非人類抗原結合殘基的人源化抗體。人類抗體可使用所屬技術領域中已知的各種技術生產，包括噬菌體展示庫(Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581)及酵母菌展示庫(Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68)。亦可用於製備人類單株抗體的方法係描述於Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985)；Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95；及van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74。人類抗體可藉由向基因轉殖動物投予抗原來製備，該基因轉殖動物係經修飾以回應於抗原挑戰而產生此類抗體，但其內源性基因座已失能，例如小鼠(參見例如，Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66；Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58；及關於XENOMOUSE™技術之美國專利第6,075,181及6,150,584號)。亦參見例如Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62，其係關於經由人類B細胞融合瘤技術所產生的人類抗體。

【0072】 在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「重組人類抗體(recombinant human antibody)」之部分，其中該片語包括藉由重組手段製備、表現、建立或單離之人類抗體，諸如使用經轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現的抗體、單離自重組組合式人類抗體庫的抗體、單離自經人類免疫球蛋白基因之基因轉殖及/或染色體轉殖動物(例如，小鼠或牛)的抗體(參見例如，Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295)、或藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他手段製備、表現、建立、或單離之抗體。此類重組人類抗

體可具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列的可變區及恆定區(參見Kabat, E. A. *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)。然而，在某些實施例中，此類重組人類抗體經受體外突變形成處理(或，當使用人類Ig序列的基因轉殖動物時，則經受體內體細胞突變形成處理)，且因此重組抗體之VH及VL區的胺基酸序列雖然是衍生自且與人類生殖系VH及VL序列有關的序列，但這些序列天然不存在於體內人類抗體生殖系貯庫(repertoire)內。

【0073】 在某些實施例中，結合分子或抗原結合域可包含「單株抗體(monoclonal antibody)」之部分，其中如本文中所使用之該用語係指獲自實質上均質抗體群之抗體，例如，構成該群之個別抗體除了可少量存在之可能天然發生之突變或習知的轉譯後修飾(諸如胺基酸異構化或脫醯胺化、甲硫胺酸氧化、或天冬醯胺酸或麩醯胺酸脫醯胺化)以外係相同的，各單株抗體一般將辨識抗原上的單一表位。在具體實施例中，如本文中所使用之「單株抗體」係由單一融合瘤或其他細胞所生產之抗體。用語「單株(monoclonal)」不限於任何用於製造該抗體之特定方法。舉例而言，可用於本揭露之單株抗體可藉由首先由Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495所述之融合瘤方法製備，或可使用在細菌或真核動物或植物細胞中的重組DNA方法來製造(參見例如，美國專利第4,816,567號)。「單株抗體」亦可使用例如Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28及Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97所述之技術自噬菌體抗體庫單離。用於製備純株細胞系及藉此所表現之單株抗體的其他方法係所屬技術領域中所熟知。參見例如，Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.*

eds., 5th ed. 2002)。

【0074】 典型的4鏈抗體單元係由兩個相同的輕(L)鏈及兩個相同的重(H)鏈構成的異四聚體糖蛋白。在IgG的情況下，4鏈單元通常係約150,000道耳頓。各L鏈係藉由一個共價雙硫鍵連接至H鏈，然而兩個H鏈係藉由取決於H鏈同型之一或多個雙硫鍵互相連接。各H及L鏈亦具有規律間隔的鏈內雙硫鍵。各H鏈在N端具有可變域(VH)，接著是α及γ鏈各者中的三個恆定域(CH)及μ及ε同型中的四個CH域。各L鏈在N端具有可變域(VL)，接著是在其另一端的恆定域(CL)。VL與VH對準，且CL與重鏈之第一恆定域(CH1)對準。咸信特定胺基酸殘基在輕鏈與重鏈可變域之間形成界面。VH與VL的配對共同形成單一抗原結合部位。關於不同類別抗體的結構及性質，請參見例如，Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et al.* eds., 8th ed. 1994)；及Immunobiology (Janeway *et al.* eds., 5th ed. 2001)。

【0075】 用語「Fab」或「Fab區(Fab region)」係指結合至抗原之抗體區。習知的IgG通常包含兩個Fab區，各位於Y形IgG結構的兩個臂中之一者上。各Fab區一般由重鏈及輕鏈各者之一個可變區及一個恆定區構成。更具體而言，Fab區中重鏈的可變區及恆定區係VH及CH1區，且在Fab區中輕鏈的可變區及恆定區係VL及CL區。在Fab區中的VH、CH1、VL、及CL可以各種方式配置以賦予根據本揭露之抗原結合能力。例如，VH及CH1區可在一個多肽上，且VL及CL區可在分開的多肽上，類似於習知IgG的Fab區。替代地，VH、CH1、VL、及CL區可全部位於同一多肽上，並且以不同順序定向，如以下更詳細的說明。

【0076】 用語「可變區(variable region)」、「可變域(variable

domain)」、「V區(V region)」、或「V域(V domain)」係指抗體之輕鏈或重鏈的一部分，該部分通常位於輕鏈或重鏈的胺基端，且具有在重鏈中約120至130個胺基酸及在輕鏈中約100至110個胺基酸的長度，並且用於各特定抗體對其特定抗原的結合及特異性。重鏈之可變區可稱為「VH」。輕鏈之可變區可稱為「VL」。用語「可變(variable)」係指可變區之某些區段在抗體之間的序列上有廣泛差異的事實。V區介導抗原結合並定義特定抗體對其特定抗原的特異性。然而，變異性並非均勻地橫跨可變區之110個胺基酸跨距而均勻地分布。取而代之地，V區係由稱為架構區(FR)之約15至30個胺基酸的較不可變(例如，相對不變異的)片段及分開該等片段之具有較高變異性(例如，極度變異性)且稱為「高度變異區(hypervariable region)」之較短區域所組成，該等較短區域各約9至12個胺基酸長。重鏈及輕鏈之可變區各包含四個FR(大部分採取β褶板構形)及連接該等FR之三個高度變異區，該等高度變異區形成連接β褶板結構的環，且在一些情況下形成β褶板結構之一部分。各鏈中的高度變異區係藉由FR緊密靠近地固持在一起，且與來自另一鏈的高度變異區一起促成抗體之抗原結合部位的形成(參見例如，Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991))。恆定區並未直接涉及抗體與抗原的結合，但展現各種效應功能，諸如抗體參與之抗體依賴性細胞性細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。不同抗體之間的可變區在序列上有廣泛差異。在具體實施例中，可變區係人類可變區。

【0077】用語「根據Kabat之可變區殘基編號(variable region residue numbering according to Kabat)」或「如Kabat中之胺基酸位置編號(amino acid position numbering as in Kabat)」、及其變化係指在Kabat

et al.(如前述)中用於抗體彙總之重鏈可變區或輕鏈可變區的編號系統。使用此編號系統，實際線性胺基酸序列可含有較少或額外之對應於可變域之FR或CDR的縮短或插入之胺基酸。例如，重鏈可變域可包括殘基52後之單一胺基酸插入物(根據Kabat之殘基52a)及殘基82後之三個插入殘基(例如，根據Kabat之殘基82a、82b、及82c等)。給定抗體殘基之Kabat編號可藉由比對抗體序列之同源性區域與「標準」Kabat編號序列來判定。當提及可變域中之殘基時(大約輕鏈的殘基1至107及重鏈的殘基1至113)，通常使用Kabat編號系統(例如，Kabat *et al.*，如前述)。當提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時，通常使用「EU編號系統(EU numbering system)」或「EU索引(EU index)」(例如，Kabat *et al.*(如前述)中報告之EU索引)。「如Kabat中之EU索引(EU index as in Kabat)」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。其他編號系統已被描述於例如，AbM、Chothia、Contact、IMGT、及AHon。

【0078】 當用於提及抗體時，用語「重鏈(heavy chain)」係指約50至70 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約120至130或更多個胺基酸的可變區，且羧基端部分包括恆定區。基於重鏈恆定區之胺基酸序列，恆定區可為五種不同類型(例如，同型)中之一者，稱為阿伐(α)、德他(δ)、愛普賽朗(ε)、伽瑪(γ)、及繆(μ)。不同的重鏈之大小不同：α、δ、及γ含有大約450個胺基酸，而μ及ε含有大約550個胺基酸。當與輕鏈組合時，這些不同類型的重鏈產生五種習知類別(例如，同型)的抗體，分別為IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM，包括IgG的四個子類別，即IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4。

【0079】 當用於提及抗體時，用語「輕鏈(light chain)」係指約至

25 kDa之多肽鏈，其中胺基端部分包括約100至約110或更多個胺基酸的可變區，且羧基端部分包括恆定區。輕鏈的大約長度係211至217個胺基酸。基於恆定域之胺基酸序列，有兩種不同類型，稱為卡帕(κ)或拉姆達(λ)。

【0080】如本文中所使用，用語「高度變異區(hypervariable region)」、「HVR」、「互補決定區(Complementarity Determining Region)」及「CDR」可互換使用。「CDR」係指在免疫球蛋白(Ig或抗體)VH β褶板架構之非架構區內的三個高度變異區(H1、H2、或H3)中之一者、或抗體VL β褶板架構之非架構區內的三個高度變異區(L1、L2、或L3)中之一者。因此，CDR係穿插於架構區序列內之可變區序列。

【0081】CDR區為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知且已由廣為周知的編號系統定義。例如，Kabat互補決定區(CDR)係基於序列變異性且係最常用的(參見例如，Kabat *et al.*，如前述)。而Chothia係指結構環的位置(參見例如，Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。當使用Kabat編號慣例進行編號時，Chothia CDR-H1環的末端在H32與H34之間有所不同，其取決於環的長度(此係因為Kabat編號方案將插入置於H35A及H35B處；如果35A及35B皆不存在，則環結束於32處；如果僅35A存在，則環結束於33處；如果35A及35B皆存在，則環結束於34處)。AbM高度變異區表示介於Kabat CDR與Chothia結構環之間的折衷物，且由Oxford Molecular的AbM抗體模型化軟體使用(參見例如，Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010))。「Contact」高度變異區係基於可用複合物晶體結構的分析。已開發並廣泛採納另一種通用編號系統，即ImMunoGeneTics (IMGT)

Information System® (Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)。IMGT係一種整合資訊系統，其專門針對人類及其他脊椎動物之免疫球蛋白(IG)、T細胞受體(TCR)、及主要組織相容性複合體(MHC)。在此，CDR係依據在輕鏈或重鏈內之胺基酸序列及位置兩者指稱。由於免疫球蛋白可變域結構內的CDR「位置」在物種之間為保留，且存在於稱為環的結構中，因此根據結構特徵，藉由使用比對可變域序列之編號系統，即易於識別CDR及架構殘基。此資訊可用於將來自一物種之免疫球蛋白之CDR殘基移植並置換至一般來自人類抗體之受體架構中。Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70已開發了額外編號系統(AHon)。編號系統(包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統)之間的對應性對於所屬技術領域中具有通常知識者係熟知的(參見例如Kabat，如前述；Chothia及Lesk，如前述；Martin，如前述；Lefranc *et al.*，如前述)。來自這些高度變異區或CDR之各者的殘基係記載於下。

環	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR H1	H31--H35B (Kabat編號)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR H1	H31--H35 (Chothia編號)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

【0082】給定CDR之邊界可取決於用於識別之方案而變化。因此，除非另有說明，應理解給定抗體或其區域(諸如可變區)的用語「CDR」及「互補決定區」以及該抗體或其區域之個別CDR(例如，CDR-H1、CDR-

H2)涵蓋如上文所述之任何已知方案所界定的互補決定區。在一些情況下，指定用於識別特定CDR之方案，諸如由Kabat、Chothia、或Contact方法所定義之CDR。在其他情況下，給定CDR的特定胺基酸序列。

【0083】高度變異區可包含如下之「延伸高度變異區」：VL中之24至36或24至34 (L1)、46至56或50至56 (L2)、及89至97或89至96 (L3)；及VH中之26至35或26至35A (H1)、50至65或49至65 (H2)、及93至102、94至102、或95至102 (H3)。

【0084】用語「恆定區(constant region)」或「恆定域(constant domain)」係指輕鏈及重鏈之羧基端部分，其未直接涉及抗體與抗原的結合，但展現各種效應功能(諸如與Fc受體的交互作用)。該用語係指相對於免疫球蛋白之其他部分(含有抗原結合部位之可變區)具有更加保守的胺基酸序列之免疫球蛋白分子之部分。恆定區可含有重鏈之CH1區、CH2區、及CH3區及輕鏈之CL區。

【0085】用語「架構(framework)」或「FR」係指側接CDR的可變區殘基。FR殘基係存在於例如嵌合、人源化、人類、域抗體(例如，單域抗體)、雙鏈抗體、線性抗體、及雙特異性抗體。FR殘基係高度變異區殘基或CDR殘基以外的可變域殘基。

【0086】本文中之用語「Fc區(Fc region)」係用來界定免疫球蛋白重鏈之C端區域，包括例如天然序列Fc區、重組Fc區、及變體Fc區。雖然免疫球蛋白重鏈之Fc區的邊界可能改變，但人類IgG重鏈Fc區經常定義為從位置Cys226或從Pro230之胺基酸殘基至其羧基端的片段。Fc區之C端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)可在例如抗體之生產或純化期間移除，或藉由重組工程改造編碼抗體之重鏈的核酸來移除。因此，完整抗體之組

成物可包含所有K447殘基皆被移除的抗體群、沒有K447殘基被移除的抗體群、及具有有和無K447殘基之抗體混合物的抗體群。「功能性Fc區(functional Fc region)」具備天然序列Fc區之「效應功能(effector function)」。例示性「效應功能」包括C1q結合；CDC；Fc受體結合；ADCC；吞噬作用；下調細胞表面受體(例如，B細胞受體)等。此類效應功能通常需要Fc區與結合區或結合域(例如，抗體可變區或域)組合，並且可使用所屬技術領域中具有通常知識者習知之各種檢定來評估。「變體Fc區(variant Fc region)」包含與天然序列Fc區有至少一個胺基酸修飾(例如，取代、添加、或刪除)之差異的胺基酸序列。在某些實施例中，變體Fc區與天然序列Fc區或親本多肽之Fc區相比具有至少一個胺基酸取代，例如在天然序列Fc區或親本多肽之Fc區中自約一至約十個胺基酸取代、或自約一至約五個胺基酸取代。本文中之變體Fc區可具備與天然序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區至少約80%同源性、或與之至少約90%同源性，例如與之至少約95%同源性。

【0087】 如本文中所使用，「表位(epitope)」在所屬技術領域中係一用語，且係指結合分子(例如，包含單域抗體序列之抗體)可特異性結合之抗原的局部區域。表位可為線性表位或構形性、非線性、或不連續表位。在例如多肽抗原的情況下，表位可為多肽之相連胺基酸(「線性(linear)」表位)，或表位可包含來自多肽之二或更多個非相連區域的胺基酸(「構形性(conformational)」、「非線性(non-linear)」或「不連續(discontinuous)」表位)。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，一般而言，線性表位可取決於或不取決於二級、三級、或四級結構。例如，在一些實施例中，結合分子與胺基酸之群組結合，無論其等是否被摺疊成天

然三維蛋白質結構。在其他實施例中，結合分子需要構成表位之胺基酸殘基展現特定的構形(例如，彎曲、扭轉、轉彎、或摺疊)以辨識並結合表位。

【0088】 所謂「強化(enhance)」或「促進(promote)」或「增加(increase)」或「擴增(expand)」或「改善(improve)」通常係指相較於媒劑或對照組分子/組成物所造成之反應，本文中所設想到之組成物生產、誘發、或造成較大生理反應(即，下游效應)之能力。可測量的生理反應可包括但不限於正向或反向胞吞轉送的增加及其他所屬技術領域之理解及本文說明中顯而易見者。在某些實施例中，「經增加」或「經增強」之量可係「統計顯著」量，且可包括由媒劑或對照組組成物產生之反應的1.1、1.2、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、或更多倍(例如，500、1000倍)(包括其間及高於1之所有整數及小數，例如1.5、1.6、1.7、1.8等)之增加。

【0089】 用語「多肽(polypeptide)」及「肽(peptide)」及「蛋白質(protein)」在本文中可以互換使用，且係指任何長度之胺基酸的聚合物。聚合物可係線性或分支的，其可包含經修飾之胺基酸，且其可被非胺基酸間隔。該用語亦涵蓋具有經天然修飾或插入修飾的胺基酸聚合物；例如雙硫鍵的形成、醣基化、脂質化、乙醯化、磷酸化、或任何其他操作或修飾。該定義中亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(包括但不限於非天然胺基酸)、以及所屬技術領域中已知的其他修飾的多肽。應瞭解到，因為本揭露之多肽可基於抗體或免疫球蛋白超家族之其他成員，在某些實施例中,「多肽」可發生為單鏈或二或更多個相關聯鏈。

【0090】 用語「載體(vector)」係指用於攜帶或包括核酸序列之物

質，包括例如編碼如本文所述之結合分子(例如抗體)之核酸序列的核酸序列，以將核酸序列引入宿主細胞中。適於使用的載體包括例如表現載體(expression vector)、質體、噬菌體載體、病毒載體、游離基因體、及人工染色體，其可包括可操作地用於穩定整合至宿主細胞之染色體中的選擇序列或標記。此外，載體可包括一或多個可選擇的標記基因及適當的表現控制序列。可包括之可選擇的標記基因例如提供對抗生素或毒素的抗性、補充營養缺陷缺乏、或供應在培養基中不存在之關鍵營養素。表現控制序列可包括組成性及誘導性啟動子、轉錄增強子、轉錄終止子、及類似者，其在所屬技術領域中係眾所周知。當要共表現二或更多個核酸分子時(例如，抗體重鏈及輕鏈或抗體VH及VL)，可將兩個核酸分子插入例如單一表現載體或分開的表現載體中。針對單一載體表現，可將編碼核酸操作性連接至一個共同表現控制序列或連接至不同表現控制序列，諸如一個誘導性啟動子及一個組成性啟動子。核酸分子引入宿主細胞可使用所屬技術領域中熟知之方法來確認。該等方法包括例如核酸分析諸如北方墨點法或聚合酶連鎖反應(PCR)擴增mRNA、針對基因產物表現的免疫墨點法、或其他適合的分析方法，以測試引入核酸序列或其對應基因產物之表現。所屬技術領域中具有通常知識者應理解，核酸分子係以足夠量表現以產生所欲產物，且進一步理解到表現水準可使用所屬技術領域中熟知之方法最佳化以獲得足夠表現。

【0091】 在本文中使用之用語「宿主(host)」係指動物，諸如哺乳動物(例如，人類)。

【0092】 如本文中所使用，用語「宿主細胞(host cell)」係指可經核酸分子轉染的特定對象細胞及此種細胞的後代或潛在後代。該細胞的後

代可能因為發生在後繼世代或核酸分子整合至宿主細胞基因體時發生的突變或環境影響，而不與經核酸分子轉染之親本細胞同一。

【0093】「單離核酸(isolated nucleic acid)」係核酸(例如，RNA、DNA、或混合核酸)，其實質上與其他基因體DNA序列以及自然伴隨天然序列之蛋白質或複合物(諸如核糖體及聚合酶)分離。「單離(isolated)」核酸分子係與存在於核酸分子之天然來源中的其他核酸分子分離之核酸分子。此外，「單離(isolated)」核酸分子(諸如cDNA分子)當藉由重組技術生產時，可實質上不含其他細胞材料或培養基，或當化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學物。在一具體實施例中，一或多種編碼單域抗體或如本文所述之抗體的核酸分子係經單離或純化。該用語包括已自其自然發生之環境移除的核酸序列，並且包括重組或經選殖之DNA單離物及經化學合成之類似物或藉由異源系統生物合成的類似物。實質上純分子可包括分子的單離形式。

【0094】「多核苷酸(polynucleotide)」或「核酸(nucleic acid)」在本文中可以互換使用，係指任何長度之核苷酸的聚合物且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾的核苷酸或鹼基、及/或彼等之類似物、或任何可藉由DNA或RNA聚合酶或藉由合成反應併入聚合物中之基材。多核苷酸可包含經修飾的核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。如本文中所使用，「寡核苷酸(Oligonucleotide)」係指短、大致上單股的合成多核苷酸，其長度大致上但不必然少於約200個核苷酸。用語「寡核苷酸」及「多核苷酸」不互斥。以上針對多核苷酸的描述同樣並完全適用於寡核苷酸。產生本揭露之結合分子的細胞可包括親本融合瘤細胞以及細菌及真核宿主細胞，其中編碼該等抗體之核酸已被引

入。除非另有指明，本文所揭示之任何單股多核苷酸序列的左手端係5’端；雙股多核苷酸序列的左手方向稱為5’方向。5’至3’添加新生RNA轉錄物的方向稱為轉錄方向；DNA股上具有與RNA轉錄物相同之序列且相對於RNA轉錄物之5’端為5’的序列區域係稱為「上游序列(upstream sequence)」；DNA股上具有與RNA轉錄物相同之序列且相對於RNA轉錄物之3’端為3’的序列區域係稱為「下游序列(downstream sequence)」。

【0095】 如本文中所使用，「操作性連接(operatively linked)」及類似片語(例如，基因融合)當用以指涉核酸或胺基酸時，分別係指彼此處於功能性關係的核酸序列或胺基酸序列之操作性鍵聯。例如，操作性連接之啟動子、強化子元件、開讀框、5'及3' UTR、及終止子序列導致精確的核酸分子(例如RNA)生產。在一些實施例中，操作性連接之核酸元件導致開讀框的轉錄，而最終導致多肽的生產(即，開讀框的表現)。舉另一實例而言，操作性連接之肽係其中功能域彼此以適當距離放置以賦予各域之意欲功能的肽。

【0096】 如本文中所使用，用語「醫藥上可接受」意指經美國聯邦或州政府之管理機構批准，或列在美國藥典(United States Pharmacopeia)、歐洲藥典(European Pharmacopeia)、或其他公認藥典中以用於動物、且尤其是人類中。

【0097】 「賦形劑(Excipient)」意指醫藥上可接受之材料、組成物、或媒劑，諸如液體或固體填料、稀釋劑、溶劑、或包封材料。賦形劑包括例如包封材料或添加劑，諸如吸收加速劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、載劑、塗層劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、展劑、填料、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香味劑、保存劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、甜

味劑、助溶劑、潤濕劑、及其混合物。用語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑(例如，弗氏佐劑(完全或不完全))或媒劑。

【0098】 在一些實施例中，賦形劑為醫藥上可接受的賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑的實例包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量(例如，少於約10個胺基酸殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖醇，諸如甘露醇或山梨醇；鹽形成反離子，諸如鈉；及/或非離子性界面活性劑，諸如TWEEN™、聚乙二醇(PEG)、及PLURONICS™。醫藥上可接受之賦形劑的其他實例係描述於Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990)。

【0099】 在一實施例中，各組分在下列意義上係「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」：與醫藥配方之其他成分相容，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性、或其他問題或併發症，符合合理效益/風險比。參見例如，Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL,

2009。在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑在所採用之劑量及濃度下對暴露於其之細胞或哺乳動物無毒。在一些實施例中，醫藥上可接受之賦形劑為pH緩衝水溶液。

【0100】 在一些實施例中，賦形劑係無菌液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜、或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。當靜脈投予組成物(例如，醫藥組成物)時，水為例示性賦形劑。亦可採用鹽水溶液及右旋糖及甘油水溶液作為液體賦形劑，特別是用於注射用溶液。賦形劑亦可包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇、及類似物。若為所欲，該組成物亦可含有少量的潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑。組成物可採取溶液、懸浮液、乳劑、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放配方、及類似者之形式。口服組成物(包括配方)可包括標準賦形劑，諸如醫藥等級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

【0101】 組成物(包括醫藥化合物)可含有例如呈單離或純化形式之結合分子(例如抗體)以及合適量的賦形劑。

【0102】 在本文中使用之用語「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指足以導致所欲結果之本文提供之單域抗體或治療分子(包含藥劑及單域抗體)或醫藥組成物之量。

【0103】 用語「對象(subject)」及「患者(patient)」可以互換使用。如本文中所使用，在某些實施例中，對象係哺乳動物，諸如非靈長類(例如，牛、豬、馬、貓、狗、大鼠等)或靈長類(例如，猴及人類)。在具體實施例中，對象為人類。在一實施例中，對象為經診斷患有病況或病症

之哺乳動物(例如人類)。在另一實施例中，對象為具有發展病況或病症之風險的哺乳動物(例如人類)。

【0104】「投予(administer/administration)」係指注射或以其他物理方式將存在於體外之物質遞送至患者中的動作，諸如經黏膜、皮內、靜脈內、肌肉內遞送及/或本文所述或所屬技術領域中已知的任何其他物理遞送方法。

【0105】如本文中所使用，用語「治療(treat/treatment/treating)」係指由投予一或多種療法而導致疾病或病況之進展、嚴重性、及/或持續時間的減少或改善。治療可藉由評估與潛在病症有關之一或多種症狀是否減少、減輕及/或緩和，使得觀察到患者的改善，儘管該患者仍可受到該潛在病症的影響。用語「治療」包括管理及改善疾病。用語「管理(manage/managing/management)」係指對象從療法獲得之有益效應，該療法不必然導致疾病治癒。

【0106】用語「預防(prevent/preventing/prevention)」係指減少疾病、病症、病況、或(多個)相關症狀(例如糖尿病或癌症)發生(或復發)的可能性。

【0107】用語「約(about)」及「大約(approximately)」意指在給定值或範圍的20%以內、15%以內、10%以內、9%以內、8%以內、7%以內、6%以內、5%以內、4%以內、3%以內、2%以內、1%以內或更小。

【0108】本揭露及申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數形式，除非上下文另有明確規定。

【0109】應理解到，每當在本文中以用語「包含(comprising)」描述實施例時，亦提供以用語「由...組成(consisting of)」及/或「基本上

由...組成(consisting essentially of)」描述之否則類似的實施例。也應理解到，每當在本文中以片語「基本上由...組成」描述實施例時，亦提供以用語「由...組成」描述之否則類似的實施例。

【0110】 如在「在A與B之間(between A and B)」或「在A-B之間(between A-B)」之片語中使用的用語「在...之間(between)」係指包括A及B兩者的範圍。

【0111】 如在本文中諸如「A及/或B(A and/or B)」之片語中使用的用語「及/或(and/or)」係意欲包括A及B兩者；A或B；A(單獨)；及B(單獨)。同樣地，如在諸如「A、B、及/或C」之片語中使用的用語「及/或」意欲涵蓋下列實施例之各者：A、B、及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

5.2. 單域抗體

5.2.1 靶向pIgR之單域抗體

【0112】 本文提供能夠結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)的單域抗體(例如，VHH域)，其可作為治療劑之遞送域。

【0113】 在各種實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)結合至人類pIgR (Genbank ID: CR749533)(參見Turula, H. & Wobus, C.E. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses* **10** (2018))。在其他實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)結合至小鼠pIgR。

【0114】 人類pIgR (hpIgR)係82 kDa、單次跨膜受體，其含有一個620殘基的胞外域(ECD)、一個23殘基的跨膜域及一個103殘基的胞內域。

【0115】 pIgR將呈可溶多聚形式的IgA及IgM自上皮之底側面輸送至頂端黏膜組織中。將多聚免疫球蛋白自底側面輸送至頂端面的過程係胞吞轉送。經過胞吞轉送後，含有五個域(分泌成分)之pIgR ECD經蛋白酶裂解，並在有或沒有IgA的情況下釋放至黏液中。除了胞吞轉送以外，pIgR具有包括但不限於下列之數種不同功能：賦予IgA穩定性、免疫排除(immune exclusion)、消炎性質、及共生者恆定(在黏膜免疫系統中)。

【0116】 大約75%的總每日抗體生產係針對IgA分子。在人類中，有兩個Cα基因編碼IgA子類別：IgA1及IgA2(IgA2m(1)及(2)同種異型)。IgA1具有IgA2缺乏的延長鉸鏈區，該延長鉸鏈區含有數個O-聚醣部位且易於發生蛋白酶裂解。內源性IgA係以腔室依賴性方式以各種形式存在。單體IgA (mIgA)係血清中的主要形式(濃度為1至3 mg/mL)，主要為骨髓中生產的IgA1(約90%)。二聚體IgA (dIgA)係經由C端Fc尾部(tailpiece)與J鏈的S-S橋聯形成。dIgA係於作用的目標部位局部生產，並跨黏膜表面輸送至呼吸道、胃腸道、及生殖泌尿道之分泌物中。分泌型IgA (S-IgA)係經由dIgA與多聚Ig受體(pIgR)的胞外域複合而形成。在上皮細胞之黏膜表面處的分泌成分(SC)裂解會釋放S-IgA。

【0117】 多聚免疫球蛋白受體(pIgR)經由Fc及J鏈介導的交互作用結合至可溶二聚體IgA。pIgR不會結合IgG分子或跨黏膜上皮輸送IgG分子。雖然IgG分子缺乏靶向腔之主動輸送機制，但賦予pIgR與IgG結合的能力可介導IgG抗體選擇性輸送至黏膜腔中。

【0118】 pIgR的結構係彙總於圖6A中。pIgR介導運送的機制係彙總於圖6B中。各種器官中之pIgR表現係顯示於圖7中。

【0119】 本揭露令人驚訝的發現到，本文提供之單域抗體從頂端表

面輸送至底側表面(反向胞吞轉送)以及從底側面輸送至頂端面(胞吞轉送)。

【0120】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與IgA競爭結合至pIgR。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)促進IgA結合至pIgR。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係4至約525 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於525 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於400 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於350 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於300 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於250 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於200 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於150 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於100 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係小於50 nM。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係4至約525 nm。在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)與pIgR之結合的K_D係4至約34 nm。本文所述之生物層干涉術之實驗顯示與人類pIgR外域結合之K_D值為<50 nM的8種VHH域結合體(參見表1)。

【0121】 在一些實施例中，單域抗體(例如，VHH域)的T_m係53至77℃。在一些實施例中，單域抗體(例如，VHH域)的T_m係53.9至76.4℃。在

一些實施例中，單域抗體(例如，VHH域)的T_m係61至77℃。在一些實施例中，單域抗體(例如，VHH域)的T_m係61至71℃。

【0122】在一些實施例中，單域抗體(例如，VHH域)與MDCK-hpIgR細胞結合的EC50值係小於10 nM。表1描述六種包含VHH之此類結合體。

【0123】在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域1，其中該VHH域包含本文所述之VHH2或VHH3之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域1的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、

及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWN GRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRV LNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWN GRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRV LNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；或

VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYA ESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGY VETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之 CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGIT HYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGY VETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID

NO: 227)之CDR3序列；或

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGG ITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

【0124】 在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域2，其中該VHH域包含本文所述之VHH4或VHH6之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域2的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIA TSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIA TTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之

CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；或

VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；或

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0125】 在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域4-5，其中該VHH域包含本文所述之VHH5、VHH7、VHH9、VHH10、或VHH11之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域4-5的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWN GGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY

(SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAE SVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIG VREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAW GTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTI GVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGG STH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGT IGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTY

ADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAIS WSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSG GSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGY GDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY

(SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；或

VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT

(SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPA DSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSG GRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSS PADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRW SGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSP ADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0126】在一個態樣中，本文提供一種VHH域，其結合至pIgR之域5，其中該VHH域包含本文所述之VHH12之CDR1、CDR2、及/或CDR3序列。因此，在一些實施例中，結合至pIgR之域5的VHH域包含下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列：

VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGST SYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGT YFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0127】在一些實施例中，本文提供之單域抗體係VHH域。例示性VHH域的產生係如下文所述，且如圖13所示，這些VHH域(稱為mpIgR_011、hpIgR_021、hpIgR_073、hpIgR_175、hpIgR_181、hpIgR_198、hpIgR_201、hpIgR_221、hpIgR_225、hpIgR_250、hpIgR_266、mpIgR_338、及hpIgR_349)共有一些序列特性。具高度保留序列相似性的區域係以黃色顯示。如圖14所指示，mpIgR_011係VHH1，hpIgR_021係VHH3，hpIgR_073係VHH4，hpIgR_175係VHH5，hpIgR_181係VHH6，hpIgR_198係VHH7，hpIgR_201係VHH8，hpIgR_221係VHH9，hpIgR_225係VHH10，hpIgR_250係VHH11，hpIgR_266係VHH12，且mpIgR_338係VHH2。

【0128】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含VHH1、

VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12中任一者的一或多個CDR序列。

【0129】因此，在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR的單域抗體，其包含下列結構：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中該等CDR序列係選自VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12中之該些CDR序列。

【0130】更具體而言，本文提供一種結合至pIgR的單域抗體，其包含下列結構：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，其中

(i) CDR1具有選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、

GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、及GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)；

(ii) CDR2具有選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITH YAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTY ADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSA GYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY

(SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTY YRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTT YYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGG STTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGG STSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO:

199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、及SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)；且

(iii) CDR3具有選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYF PANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID

NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ

ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSS PADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPR VLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、及ARYYVSGTYF PANY (SEQ ID NO: 246)。

【0131】 在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR的單域抗體，其包含可變區(例如，VH)，該可變區包含如表1所提出之抗體中任一者的CDR1、CDR2、及CDR3。

【0132】 在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種

實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列。

【0133】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTY (SEQ ID

NO: 16)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列。

【0134】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域

抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列。

【0135】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如RYAMG GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如

GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列。

【0136】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSY SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)

之CDR1序列。

【0137】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR1序列，例如GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR1序列，例如GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR1序列，例如GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR1序列，例如GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR1序列，例如GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR1序列，例如RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR1序列，例如GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR1序列，例如GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR1序列，例如GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR1序列，例如GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列。

【0138】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列。

【0139】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如SWSGGS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2

序列，例如TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列。

【0140】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如ITWNGGST

(SEQ ID NO: 59)之CDR2序列。

【0141】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTSYADSVKG

(SEQ ID NO: 193)之CDR2序列。

【0142】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之

CDR2序列。

【0143】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR2序列，例如AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR2序列，例如RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR2序列，例如FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR2序列，例如AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR2序列，例如FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR2序列，例如RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR2序列，例如AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR2序列，例如AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR2序列，例如AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR2序列，例如SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列。

【0144】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於

VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIG VREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列。

【0145】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或

SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSP ADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體

包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列。

【0146】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)

之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列。

【0147】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADS PAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施

例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列。

【0148】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR3序

列，例如AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列。

【0149】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH1中之CDR3序列，例如GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH2中之CDR3序列，例如TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH3中之CDR3序列，例如DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH4中之CDR3序列，例如PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH5中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH6中之CDR3序列，例如PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH7中之CDR3序列，例如MVNPIITAWGTIGVREIP DYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH9中之CDR3序列，例如QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH10中之CDR3序列，例如DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH11中之CDR3序列，例如DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含呈現於VHH12中之CDR3序列，例如ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0150】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

b) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYA ESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGY VETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGI THYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGY VETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGG ITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

c) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIA TSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO:

63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

d) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3

序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

e) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGG TTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISG GGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

f) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYA ESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAW GTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITA WGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVR EIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGS THYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITA WGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

g) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSG

GSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

h) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGY GDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSG SSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWS GSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、 AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

i) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)

之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSP AGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

j) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWN GGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGT YFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0151】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；ii)GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNW

YGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTY YRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWY GGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；及vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列。

【0152】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPR

VLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；及vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列。

【0153】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；

及iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列。

【0154】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；及vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列。

【0155】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID

NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGT TYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；及vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列。

【0156】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序

列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；及vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列。

【0157】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；及vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列。

【0158】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i)

TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；及vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列。

【0159】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；iv) GFTFT

RYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；及vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列。

【0160】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；及vi)

GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列。

【0161】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVS GTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVS GTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；及vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【0162】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH1之一或多個CDR區。

【0163】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID

NO: 93中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 93中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。如上文所述，CDR區為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知且已由廣為周知的編號系統定義。來自這些高度變異區或CDR之各者的殘基係記載於上表1。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0164】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH2之一或多個CDR區。

【0165】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 94中所提出之

CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 94中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0166】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH3之一或多個CDR區。

【0167】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及

CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 95中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0168】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH4之一或多個CDR區。

【0169】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 96中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0170】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH5之

一或多個CDR區。

【0171】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 97中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0172】在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH6之一或多個CDR區。

【0173】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其

等具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 98中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0174】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH7之一或多個CDR區。

【0175】 在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 99中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3

的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0176】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH9之一或多個CDR區。

【0177】 在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 100中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0178】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體具有來自VHH10之一或多個CDR區。

【0179】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 101中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0180】在一些實施例中，本文提供之結合至pIgR之單域抗體具有來自VHH11之一或多個CDR區。

【0181】在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在

一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 102中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0182】 在一些實施例中，本文提供之結合至pIgR之單域抗體具有來自VHH12之一或多個CDR區。

【0183】 在一些實施例中，單域抗體具有CDR1，其具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR1的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2，其具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR2的胺基酸序列。在其他實施例中，單域抗體具有CDR3，其具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR2，其等具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR1及CDR2的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR1及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR2及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR2及CDR3的胺基酸序列。在一些實施例中，單域抗體具有CDR1、CDR2、及CDR3，其等具有如SEQ ID NO: 103中所提出之CDR1、CDR2、及CDR3的胺基酸序列。CDR序列可根據眾所周知的編號系統來判定。在一些實施

例中，CDR係根據Kabat編號。在一些實施例中，CDR係根據AbM編號。在其他實施例中，CDR係根據Chothia編號。在其他實施例中，CDR係根據Contact編號。在一些實施例中，CDR係根據IMGT編號。

【0184】在一些實施例中，單域抗體進一步包含VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12之一或多個架構區。

【0185】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。

【0186】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。

【0187】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。

【0188】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSC

AVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAI TRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。

【0189】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT VSS (SEQ ID NO: 97)。

【0190】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCA VSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTI SRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。

【0191】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACV ASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGSTHYAESVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDY DYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。

【0192】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCA VSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTI SRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。

【0193】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。

【0194】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。

【0195】在本文所述態樣之各種實施例中，單域抗體包含自包含下列之序列的VHH域衍生的架構：QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0196】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之

單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:93中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 93中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0197】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域

抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:94中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 94中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0198】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供

之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:95中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 95中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、

FR2、FR3、及FR4。

【0199】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:96中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如

SEQ ID NO:96中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 96中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0200】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基

酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:97中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 97中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0201】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本

文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:98中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 98中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0202】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體

包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:99中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 99中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0203】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID

NO:100中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:100中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 100中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0204】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出

之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:101中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 101中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0205】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102

中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:102中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO: 102中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0206】在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID

NO:103中所提出之FR1的胺基酸序列的FR1。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR2的胺基酸序列的FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR3的胺基酸序列的FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR4的胺基酸序列的FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1及FR2的胺基酸序列的FR1及FR2。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1及FR3的胺基酸序列的FR1及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1及FR4的胺基酸序列的FR1及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR2及FR3的胺基酸序列的FR2及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR2及FR4的胺基酸序列的FR2及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR3及FR24的胺基酸序列的FR3及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1、FR2、及FR3的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR3。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1、FR2、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR1、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR3、及FR4。在一些實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ ID NO:103中所提出之FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR2、FR3、及FR4。在一具體實施例中，本文提供之單域抗體包含具有如SEQ

ID NO: 103中所提出之FR1、FR2、FR3、及FR4的胺基酸序列的FR1、FR2、FR3、及FR4。

【0207】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體係人源化單域抗體。

【0208】 本文所述之架構區係基於CDR編號系統之邊界來判定。換言之，若CDR係由例如Kabat、IMGT、或Chothia判定，則架構區係在呈FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4(自N端至C端)形式之可變區中圍繞CDR的胺基酸殘基。例如，FR1係定義為由例如，Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義之CDR1胺基酸殘基之N端的胺基酸殘基；FR2係定義為由例如，Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義之CDR1與CDR2胺基酸殘基之間的胺基酸殘基；FR3係定義為由例如，Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義之CDR2與CDR3胺基酸殘基之間的胺基酸殘基；且FR4係定義為由例如，Kabat編號系統、IMGT編號系統、或Chothia編號系統所定義之CDR3胺基酸殘基之C端的胺基酸殘基。

【0209】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPG QEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMN SLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)。

【0210】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPG QEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNS

LKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)。

【0211】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGK QRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDT AAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)。

【0212】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPG KQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPED TAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)。

【0213】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPG KEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP EDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)。

【0214】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPG NQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPE DTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)。

【0215】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGK QRDLVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDT AVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)。

【0216】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPG KERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPE DTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)。

【0217】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPG KERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPE DTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)。

【0218】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPG KEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRP EDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)。

【0219】 在一些具體實施例中，單域抗體包含下列序列：

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQA PGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQ PDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0220】 在某些實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段包含相對於抗體VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12中任一者具有某些同一性百分比的胺基酸序列。

【0221】 兩個序列(例如，胺基酸序列或核酸序列)之間的同一性百

分比的判定可使用數學演算法來達成。用於比較兩個序列的數學演算法之較佳、非限制性實例為以下演算法：Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268，如Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877中所修改。此一演算法係合併至Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403之NBLAST及XBLAST程式中。可使用NBLAST核苷酸程式參數設定為例如得分=100、字長=12來執行BLAST核苷酸搜尋，以獲得與本文所述之核酸分子同源的核苷酸序列。可使用XBLAST程式參數設定為例如得分50、字長=3來執行BLAST蛋白質搜尋，以獲得與本文所述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得用於比較目的之缺口比對，可如Altschul *et al.*, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402中所述利用Gapped BLAST進行。或者，可使用PSI BLAST執行反覆搜尋，其偵測分子之間的遠距離關係(*Id.*)。當利用BLAST、Gapped BLAST、及PSI Blast程式時，可使用各別程式(例如，XBLAST及NBLAST)的預設參數(參見例如，全球資訊網上之美國國家生物技術資料中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)，ncbi.nlm.nih.gov)。用於比較序列之數學演算法的另一較佳、非限制性實例係Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17之演算法。此一演算法係合併至ALIGN程式(版本2.0)中，其係GCG序列比對套裝軟體之一部分。當利用ALIGN程式比較胺基酸序列時，可使用PAM120加權殘基表、缺口長度罰分12、及缺口罰分4。

【0222】 兩個序列之間的同一性百分比可在允許缺口或不允許缺口的情況下，使用類似於上文所述之技術的技術來判定。在計算同一性百分比中，一般只計數確切匹配。

【0223】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:93之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0224】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:94之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0225】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:95之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0226】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:96之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0227】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:97之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0228】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:98之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該

單域抗體結合至pIgR。

【0229】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:99之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0230】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:100之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0231】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:101之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0232】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:102之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0233】在某些實施例中，本文所述之單域抗體包含與SEQ ID NO:103之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之VHH域，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0234】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:93之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至

少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0235】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:94之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0236】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:95之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0237】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:96之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體免疫特異性地結合至pIgR。

【0238】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:97之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0239】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:98之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0240】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID

NO:99之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0241】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:100之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0242】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:101之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0243】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:102之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

【0244】在某些實施例中，本文提供之單域抗體包含與SEQ ID NO:103之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%序列同一性之架構，其中該單域抗體結合至pIgR。

5.2.2.人源化單域抗體

【0245】本文所述之單域抗體包括人源化單域抗體。已描述將來自駱駝科物種之單域抗體人源化的一般策略(參見例如Vincke *et al.*, J. Biol. Chem., 2009, 284(5):3273-3284)，且其係可用於生產如本文所揭示之人

源化VHH域。來自駱駝科物種之人源化單域抗體的設計可包括在VHH中的標誌殘基，諸如殘基11、37、44、45、及47(殘基編號根據Kabat)(Muyldermans, Reviews Mol Biotech 74:277-302 (2001)。

【0246】人源化抗體(諸如本文中所揭示之人源化單域抗體)亦可使用所屬技術領域中已知的各種技術來生產，該等技術包括但不限於：CDR移植(歐洲專利第EP 239,400號；國際公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號、及第5,585,089號)、鑲飾(veneering)或表面重塑(resurfacing)(歐洲專利第EP 592,106號及第EP 519,596號；Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498；Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814；及Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973)、鏈替換(chain shuffling)(美國專利第5,565,332號)、及揭示於例如下列中之技術：美國專利第6,407,213號、美國專利第5,766,886號、WO 9317105、Tan *et al.*, J. Immunol. 169:1119 25 (2002)、Caldas *et al.*, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)、Morea *et al.*, Methods 20(3):267 79 (2000)、Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)、Roguska *et al.*, Protein Eng. 9(10):895 904 (1996)、Couto *et al.*, Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s- 5977s (1995)、Couto *et al.*, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)、Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)、及Pedersen *et al.*, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)。亦參見美國專利公開案第US 2005/0042664 A1號(2005年2月24日)，其各者之全文以引用方式併入本文中。

【0247】在一些實施例中，本文提供之單域抗體可係結合至pIgR(包括人類pIgR)之人源化單域抗體。例如，本揭露之人源化單鏈抗體

可包含VHH1、VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及/或VHH12之一或多個CDR。各種用於人源化非人類抗體的方法在此項技術中為已知。舉例而言，人源化抗體可具有自非人類來源引入之一或多個胺基酸殘基。這些非人類胺基酸殘基通常稱為「輸入(import)」殘基，其一般係取自「輸入」可變域。人源化可遵照例如以下方法執行：Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25；Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27；及Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-36，即以高度變異區序列取代人類抗體之對應序列。

【0248】在一些情況下，人源化抗體係藉由CDR移植來建構，其中親本非人類抗體之CDR的胺基酸序列係移植至人類抗體架構上。例如，Padlan等人判定，CDR中僅約三分之一的殘基實際接觸抗原，並將此等稱為「特異性決定殘基(specificity determining residue)」或SDR (Padlan *et al.*, 1995, FASEB J. 9:133-39)。在SDR移植之技術中，僅將SDR殘基移植至人類抗體架構上(參見例如Kashmiri *et al.*, 2005, Methods 36:25-34)。

【0249】用於製造人源化抗體之人類可變域的選擇對於減少抗原性而言可係重要。例如，根據所謂的「最適(best-fit)」方法，非人類抗體之可變域的序列係針對整個已知人類可變域序列庫進行篩選。可選擇與非人類抗體最接近的人類序列作為人源化抗體之人類架構(Sims *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2296-308；及Chothia *et al.*, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17)。另一種方法使用屬特定子群之輕鏈或重鏈之所有人類抗體之共有序列所衍生的特定架構。相同架構可用於數種不同人源化抗體(Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89；及Presta *et*

al., 1993, J. Immunol. 151:2623-32)。在一些情況下，架構係衍生自最豐富人類子類別的共有序列，該等人類子類別為V_L6子群I (V_L6I)及V_H子群III (V_HIII)。在另一種方法中，使用人類生殖系基因作為架構區的來源。

【0250】 在基於稱為超人源化(superhumanization)之CDR比較的替代範例中，FR同源性係不相關的。該方法係由非人類序列與功能性人類生殖系基因貯庫(repertoire)的比較所組成。接著，選擇編碼與鼠類序列相同或密切相關的正則結構(canonical structure)之基因。接下來，在與非人類抗體共有正則結構的基因內，選擇在CDR內具有最高同源性者作為FR供體。最後，將非人類CDR移植至此等FR上(參見例如Tan *et al.*, 2002, J. Immunol. 169:1119-25)。

【0251】 通常進一步所欲的是，抗體在保留其對於抗原的親和力及其他有利生物性質之情況下經人源化。為達成此目的，根據一種方法，藉由使用親本及人源化序列之三維模型對親本序列及各種概念性人源化產物進行分析的程序來製備人源化抗體。三維免疫球蛋白模型係普遍可取得的且係所屬技術領域中具有通常知識者所熟悉的。電腦程式可用來說明及展示所選候選免疫球蛋白序列之可能的三維構型結構。此等包括例如WAM (Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24)、Modeller (Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815)、及Swiss PDB Viewer (Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23)。檢測此等展示允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中的可能作用，例如分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，可從接受者及輸入序列選擇並組合FR殘基，以達到所欲抗體特性，諸如對(多種)目標抗原的親和力增加。通常而言，高度變異區殘基係直接且最實質涉及影響抗原結

合。

【0252】另一種用於抗體人源化之方法係基於抗體人性(humanness)度量，其稱為人類序列含量(Human String Content, HSC)。此方法將小鼠序列與人類生殖系基因之貯庫進行比較，而差異係以HSC評分。接著，將目標序列藉由最大化其HSC(而不是使用整體同一性指標(global identity measure))來人源化，以產生多種不同人源化變體(Lazar *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98)。

【0253】除了上述方法外，可使用實驗方法來產生並選擇人源化抗體。此等方法包括基於下列之方法：使用富集技術或高通量篩選技術來產生大型人源化變體庫並選擇最佳殖株。可自噬菌體、核糖體、及酵母菌展示庫並藉由細菌菌落篩選，將抗體變體單離(參見例如Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16；Dufner *et al.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29；Feldhaus *et al.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70；及Schlapschy *et al.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60)。

【0254】在FR庫方法中，在FR中的特定位置處引入殘基變體集合，接著進行庫篩選，以選擇以最佳程度支持經移植CDR的FR。欲取代的殘基可包括一些或所有「游標(Vernier)」殘基，其等經識別為可能促成CDR結構(參見例如Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99)或來自由Baca等人識別的更有限目標殘基組(1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84)。

【0255】在FR改組(FR shuffling)中，整體FR係與非人類CDR組合，而不是建立所選殘基變體的組合庫(參見例如Dall'Acqua *et al.*, 2005, Methods 36:43-60)。可使用單步驟FR改組程序。由於所得抗體展示出改

善的生物化學及物理化學性質(包括表現增強、親合力增加、及熱穩定性)，此類程序已顯示為有效的(參見例如Damschroder *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60)。

【0256】「人類工程改造(humaneering)」方法係基於基本最短特異性決定位(minimum specificity determinant, MSD)的實驗識別，且係基於非人類片段進入人類FR庫的序列置換及結合的評估。此方法一般導致來自多個子類別而具有不同人類V區段CDR之抗體的表位保留及識別。

【0257】「人類工程改造」方法涉及藉由對抗體之胺基酸序列進行特定變化來改變非人類抗體或抗體片段，以在人類中產生免疫原性降低的經修飾抗體，該經修飾抗體仍保留原始非人類抗體的所欲結合性質。通常，該技術涉及將非人類抗體之胺基酸殘基分類為「低風險(low risk)」、「中度風險(moderate risk)」、或「高風險(high risk)」殘基。分類係使用整體風險/獎勵計算來執行，該整體風險/獎勵計算評估進行特定取代的預期效益(例如，就在人類中的免疫原性而言)，其係相對於該取代將影響所得抗體摺疊的風險。可藉由比對來自非人類抗體之可變區的胺基酸序列、與特定或共有人類抗體序列之對應區，以選擇欲在非人類抗體序列之給定位置(例如低或中度風險)處取代的具體人類胺基酸殘基。非人類序列中之低或中度風險位置處之胺基酸殘基可根據比對來取代人類抗體序列中之對應殘基。用於製造經人類工程改造之蛋白質的技術係更詳細描述於Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14；美國專利第5,766,886號；第5,770,196號；第5,821,123號；及第5,869,619號；及PCT公開案WO 93/11794。

【0258】可使用例如Composite Human Antibody™技術(Antitope

Ltd., Cambridge, United Kingdom)來產生複合人類抗體。為了產生複合人類抗體，可變區序列係以避免T細胞表位之方式，自多個人類抗體可變區序列之片段設計出來，從而最小化所得抗體的免疫原性。

【0259】 去免疫化抗體(deimmunized antibody)係其中T細胞表位已經移除的抗體。用於製造去免疫化抗體之方法已經過描述。參見例如Jones *et al.*, Methods Mol Biol. 2009; 525:405-23, xiv、及De Groot *et al.*, Cell. Immunol. 244:148-153(2006))。去免疫化抗體包含經T細胞去除之可變區及人類恆定區。簡言之，抗體之可變區經選殖，且T細胞表位隨後係藉由在T細胞增生檢定中測試衍生自該抗體之該等可變區的重疊肽來識別。T細胞表位係經由電腦模擬(*in silico*)方法識別，以識別與人類MHC II類結合的肽。在可變區中引入突變以使與人類MHC II類的結合無效化。然後，利用突變的可變區來產生去免疫化抗體。

5.2.3.單域抗體變體

【0260】 在一些實施例中，設想本文所述之結合至pIgR之單域抗體的(多個)胺基酸序列修飾。舉例而言，所欲的是最佳化抗體之結合親和力及/或其他生物性質，包括但不限於特異性、熱穩定性、表現水準、效應功能、醣基化、減少的免疫原性、或溶解度。因此，除了本文所述之結合至pIgR之單域抗體之外，設想出可製備本文所述之結合至pIgR之單域抗體的變體。例如，單域抗體變體可藉由將適當核苷酸變化引入編碼DNA、及/或藉由合成所欲抗體或多肽來製備。所屬技術領域中具有通常知識者會理解，胺基酸變化可改變單域抗體的轉譯後程序。

【0261】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體係經化學修飾，例如藉由共價附接任何類型的分子至單域抗體來化學修飾。抗體衍生物可包

括經化學修飾的抗體，例如藉由醣基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、用已知保護/阻斷基的衍生化、蛋白酶裂解、鍵聯至細胞配體或其他蛋白質、或接合至一或多個免疫球蛋白域(例如，Fc或Fc之一部分)。許多化學修飾之任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特定化學裂解、乙醯化、調配、衣黴素(tunicamycin)之代謝合成等。此外，抗體可含有一或多個非典型胺基酸。

【0262】 變異可係編碼單域抗體或多肽之一或多個密碼子的取代、刪除、或插入，導致胺基酸序列相較於原始抗體或多肽的變化。胺基酸取代可係用具有類似結構及/或化學性質之另一個胺基酸置換一個胺基酸的結果，諸如用絲胺酸置換白胺酸，例如，保守性胺基酸置換。所屬技術領域中具有通常知識者已知的標準技術可用於將突變引入編碼本文所提供之分子的核苷酸序列中，包括例如導致胺基酸取代之定點突變形成及PCR介導突變形成。插入或刪除可選地可在約1至5個胺基酸的範圍內。在某些實施例中，相對於原始分子，取代、刪除、或插入包括少於25個胺基酸取代、少於20個胺基酸取代、少於15個胺基酸取代、少於10個胺基酸取代、少於5個胺基酸取代、少於4個胺基酸取代、少於3個胺基酸取代、或少於2個胺基酸取代。在一具體實施例中，取代係在一或多個預期非必需胺基酸殘基處所進行的保守性胺基酸取代。允許的變異可藉由在序列中系統性進行胺基酸的插入、刪除、或取代，並針對親本抗體所展現之活性測試所得變體來判定。

【0263】 胺基酸序列插入包括長度自一個殘基至包含多個殘基之多肽不等的胺基端及/或羧基端融合，也包括序列內插入單一或多個胺基酸殘基。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。

【0264】本揭露中包括藉由保守性胺基酸取代所產生的單域抗體。在保守性胺基酸取代中，胺基酸殘基被側鏈具有類似電荷之胺基酸殘基置換。如上所述，所屬技術領域中已定義側鏈具有類似電荷之胺基酸殘基家族。這些家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、未帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。或者，突變可沿著編碼序列的全部或部分隨機引入，諸如藉由飽和突變形成，且可針對生物活性篩選所得突變體以識別保留活性的突變體。在突變形成之後，可表現經編碼之蛋白質且可判定該蛋白質的活性。可進行保守性(例如，在具有類似性質及/或側鏈的胺基酸群組內)取代，以便維持或不顯著改變性質。

【0265】胺基酸可根據其側鏈性質的類似性來分組(參見例如，Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975))：(1)非極性：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；(2)未帶電極性：Gly (G)、Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu (E)；及(4)鹼性：Lys (K)、Arg (R)、His (H)。替代地，天然存在殘基可基於常見側鏈性質分組：(1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2)中性疏水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3)酸性：Asp、Glu；(4)鹼性：His、Lys、Arg；(5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；及(6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0266】例如，不涉及維持單域抗體之適當構形的任何半胱胺酸殘

基亦可經取代，例如用另一胺基酸(諸如丙胺酸或絲胺酸)取代，以改善分子的氧化穩定性並防止異常交聯。

【0267】 變異可使用所屬技術領域中已知的方法來製造，諸如寡核苷酸介導(定點)突變形成、丙胺酸掃描、及PCR突變形成。定點突變形成(參見例如，Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7；及Zoller *et al.*, 1982, Nucl. Acids Res.10:6487-500)、卡匣突變形成(參見例如，Wells *et al.*, 1985, Gene 34:315-23)或其他已知技術可執行於經選殖之DNA以產生單域抗體變體DNA。

5.2.4.體外親和力成熟

【0268】 在一些實施例中，相較於親本抗體具有改善性質(諸如親和力、穩定性、或表現水準)的抗體變體可藉由體外親和力成熟來製備。如同天然的原型，體外親和力成熟係基於突變及選擇之原理。抗體庫係展示在生物體(例如，噬菌體、細菌、酵母菌、或哺乳動物細胞)之表面上或與其編碼mRNA或DNA締合(例如，共價或非共價)。所展示之抗體的親和力選擇允許單離攜帶編碼該等抗體之基因資訊的生物體或複合物。使用展示方法(諸如噬菌體展示)之兩或三個回合之突變及選擇通常導致親和力在低奈莫耳範圍內之抗體片段。親和力成熟抗體可對目標抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳的親和力。

【0269】 噬菌體展示係廣泛用於展示及選擇抗體的方法。抗體係以噬菌體外殼蛋白融合之形式展示在Fd或M13噬菌體之表面上。選擇涉及暴露於抗原以允許經噬菌體展示之抗體結合其等之目標，此程序稱為「淘選(panning)」。回收結合至抗原的噬菌體並用於感染細菌，以產生用於進一步選擇回合之噬菌體。有關綜述，參見例如Hoogenboom, 2002,

Methods. Mol. Biol. 178:1-37 ；及 Bradbury and Marks, 2004, J. Immunol. Methods 290:29-49。

【0270】在酵母菌展示系統中(參見例如，Boder *et al.*, 1997, Nat. Biotech.15:553 – 57；及Chao *et al.*, 2006, Nat. Protocols 1:755-68)，抗體可被融合至酵母菌凝集素蛋白質的黏著次單元Aga2p，其透過與Aga1p之雙硫鍵附接至酵母菌細胞壁。經由Aga2p展示蛋白質使該蛋白質突起遠離細胞表面，最小化與酵母菌細胞壁上其他分子的潛在交互作用。使用磁分離及流動式細胞測量術來篩選庫以選擇具有改善的親和力或穩定性的抗體。與所關注可溶性抗原之結合係藉由以生物素化抗原及二級試劑(諸如接合至螢光團的鏈黴抗生物素蛋白)標示酵母菌來判定來判定。抗體的表面表現之變異可透過側接單鏈抗體(例如，scFv)之血球凝集素或c-Myc表位標籤的免疫螢光標示來測量。表現已顯示與所展示之蛋白質的穩定性相關，且因此可針對改善之穩定性及親和力來選擇抗體(參見例如，Shusta *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56)。酵母菌展示之一額外優點在於，經展示之蛋白質係在真核酵母菌細胞之內質網中摺疊，從而善用內質網伴護子及品管機轉。一旦成熟完全，則可在展示在酵母菌表面上的同時方便地「滴定」抗體親和力，消除對表現及純化各殖株的需要。酵母菌表面展示的理論限制在於，功能性庫的大小潛在地小於其他展示方法；然而，最近的方法使用酵母菌細胞的交配系統來建立大小估計為10^{14}的組合多樣性(參見例如，美國專利公開案2003/0186374；及Blaise *et al.*, 2004, Gene 342:211 – 18)。

【0271】在核糖體展示中，產生抗體-核糖體-mRNA (ARM)複合物以在無細胞系統中進行選擇。將編碼特定抗體庫之DNA庫基因融合至缺

乏終止密碼子之間隔序列。此間隔序列在轉譯時仍附接至肽基tRNA並且佔據核糖基通道，且因此允許所關注蛋白質從核糖體突出並摺疊。所得之mRNA、核糖體、及蛋白質之複合物可結合至表面結合配體，允許透過配體的親和力捕捉來同時單離抗體及其編碼mRNA。然後將核糖體結合mRNA反轉錄成cDNA，cDNA接著可經歷突變形成且在下一回合的選擇中使用(參見例如，Fukuda *et al.*, 2006, Nucleic Acids Res.34:e127)。在mRNA展示中，使用嘌呤黴素作為配接分子建立抗體與mRNA之間的共價鍵(Wilson *et al.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55)。

【0272】 由於這些方法完全在體外執行，其相較於其他選擇技術提供兩個主要優點。第一，庫的多樣性並未受限於細菌細胞的轉形效率，但僅受限於存在於試管中的核糖體及不同mRNA分子之數量。第二，可在各個選擇回合之後藉由例如非校正聚合酶輕易引入隨機突變，因為在任何多樣化步驟之後無需將庫轉形。

【0273】 在一些實施例中，可使用哺乳動物展示系統。

【0274】 多樣性亦可以靶向方式或經由隨機引入來引入至抗體庫之CDR中。前者方法包括經由高或低程度的突變形成依序靶向抗體的所有CDR或靶向經單離之體細胞超突變熱點(參見例如，Ho *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:607-17)或在實驗基礎上或出於結構原因疑似影響親和力之殘基。多樣性亦可藉由DNA改組或類似技術置換天然多樣化的區域來引入(參見例如，Lu *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507；美國專利第5,565,332及6,989,250號)。替代技術靶向延伸至架構區殘基的超變異環(參見例如，Bond *et al.*, 2005, J. Mol. Biol. 348:699-709)，在CDR中採用環刪除及插入，或使用基於雜交之多樣化(參見例如，美國專利公開

案2004/0005709)。在CDR中產生多樣性的額外方法係揭示於例如美國專利第7,985,840號。可用來產生抗體庫及/或抗體親和力成熟的進一步方法係揭示於例如美國專利第8,685,897及8,603,930號，及美國專利公開案2014/0170705、2014/0094392、2012/0028301、2011/0183855、及2009/0075378，其各者以引用方式併入本文中。

【0275】 可藉由所屬技術領域中已知的各種技術完成庫的篩選。例如，單域抗體可固定在多種固體支持物、管柱、銷、或纖維素/聚(二氟亞乙烯)膜/其他過濾器上，在附著至吸附盤之宿主細胞上表現或用於細胞分選中，或與生物素接合以利用經鏈黴抗生物素蛋白塗佈之珠捕捉，或用於任何其他用於淘選展示庫之方法中。

【0276】 關於體外親和力成熟方法之回顧，請參見例如，Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16；Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51；以及其中的參考文獻。

5.2.5.單域抗體之修飾

【0277】 單域抗體的共價修飾係包括在本揭露之範疇內。共價修飾包括使單域抗體的靶向胺基酸殘基與有機衍生劑反應，該有機衍生劑能夠與單域抗體之所選側鏈或N端或C端殘基反應。其他修飾包括麩醯胺醯基及天冬醯胺醯基殘基分別脫醯胺化成對應之麩胺醯基及天冬胺醯基殘基；脯胺酸及離胺酸之羥化；絲胺醯基或蘇胺醯基殘基之羥基的磷酸化；離胺酸、精胺酸及組胺酸側鏈之α-胺基的甲基化(參見例如，Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983))；N端胺之乙醯化；及任何C端羧基之醯胺化。

【0278】 本揭露之範疇內所包括之單域抗體的其他類型共價修飾包括改變抗體或多肽的天然醣基化模式(參見例如，Beck *et al.*, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501；及Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80)，及以例如以下所提出之方式將抗體連接至各種非蛋白質聚合物中之一種(例如，聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、或聚氧化烯)：美國專利第4,640,835號；第4,496,689號；第4,301,144號；第4,670,417號；第4,791,192號；或第4,179,337號。本揭露之結合至pIgR之單域抗體亦可經基因融合或接合至一或多個免疫球蛋白恆定區或其部分(例如，Fc)以延長半衰期及/或賦予已知之Fc介導之效應功能。

【0279】 本揭露之結合至pIgR之單鏈抗體亦可經修飾以形成嵌合分子，其包含融合至另一種異源性多肽或胺基酸序列，例如表位標籤(參見例如，Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33)或IgG分子之Fc區(參見例如，Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow and Ashkenazi eds., 1999))之結合至pIgR之單鏈抗體。結合至pIgR之單鏈抗體亦可用於產生pIgR結合性嵌合抗原受體(CAR)。

【0280】 本文亦提供包含結合至本揭露之結合至pIgR之單鏈抗體及異源性多肽的融合蛋白。在一些實施例中，與抗體基因融合或化學接合之異源性多肽可用於將該抗體靶向至具有細胞表面表現pIgR之細胞。

【0281】 本文中亦提供結合至pIgR抗原的抗體組。在具體實施例中，抗體組對pIgR抗原具有不同締合速率、不同解離速率、不同親和力、及/或對pIgR抗原具有不同特異性。在一些實施例中，抗體組包含下列或由下組成：約10、約25、約50、約75、約100、約125、約150、約175、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、

約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900、約950、或約1000種或更多種抗體。抗體組可用於例如96孔或384孔盤中以進行諸如ELISA之檢定。

5.2.6.單域抗體之製備

【0282】本文提供之單域抗體可藉由培養經含有單域抗體編碼核酸之載體轉形或轉染的細胞來生產。可使用標準重組技術獲得編碼本揭露之抗體之多肽組分的多核苷酸序列。所欲之多核苷酸序列可自抗體生產細胞(諸如，融合瘤細胞或B細胞)單離及定序。替代地，多核苷酸可使用核苷酸合成器或PCR技術合成。一旦獲得，將編碼多肽之序列插入至能夠在宿主細胞中複製及表現異源性多核苷酸的重組載體中。許多為所屬技術領域中可用及已知之載體可用於本揭露之目的。適當載體的選擇將主要取決於待插入載體之核酸的大小，以及將被載體轉形之特定宿主細胞。適用於表現本揭露之抗體的宿主細胞包括原核生物(諸如古細菌(Archaebacteria)及真細菌(Eubacteria)，包括革蘭氏陰性或革蘭氏陽性生物體)、真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母菌)、無脊椎動物細胞(諸如昆蟲或植物細胞)、及脊椎動物細胞(諸如哺乳動物宿主細胞系)。宿主細胞係經上述表現載體轉形並於習知之營養培養基中培養，該營養培養基經調整以適合誘導啟動子、選擇轉形物或擴增編碼所欲序列之基因。由宿主細胞生產的抗體係使用所屬技術領域中已知的標準蛋白質純化方法純化。

【0283】用於抗體生產的方法(包括載體建構、表現、及純化)係進一步描述於Plückthun *et al.*, Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation 203-52 (McCafferty *et al.* eds., 1996)；Kwong and Rader, *E. coli Expression and Purification of*

Fab Antibody Fragments, *in* Current Protocols in Protein Science (2009)；Tachibana and Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherichia coli*, *in* Antibody Expression and Production (Al-Rubeai ed., 2011)；及Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed., 2009)。

【0284】當然，已設想到可採用所屬技術領域中已熟知之替代方法來製備抗pIgR抗體。例如，適當的胺基酸序列或其部分可藉由直接肽合成使用固相技術來生產(參見例如，Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis (1969)；及Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54)。體外蛋白質合成可使用手動技術或藉由自動化執行。抗pIgR抗體之各種部分可分開地化學合成並使用化學或酶方法組合以產生所欲之抗pIgR抗體。替代地，可自經工程改造以表現抗體之基因轉殖動物的細胞或體液(諸如牛奶)純化抗體，如在例如美國專利第5,545,807號及第5,827,690號中所揭示者。

【0285】具體而言，單域抗體或其他pIgR結合體可藉由下列產生：使用mpIgR及hpIgR胞外域(ECD)免疫駱馬(llama)、執行單一B細胞分選、進行V基因萃取、選殖pIgR結合體(諸如VHH-Fc融合)、及接著執行小規模表現及純化。可執行單域抗體及其他結合至pIgR之分子的額外篩選，其包括針對ELISA陽性、BLI陽性、及K_D小於100 nM的篩選中之一或多者。可將此等篩選標準組合，如圖8(透過mpIgR抗原產生的VHH)及圖9(透過hpIgR抗原產生的VHH)中所示。此外，可對個別VHH結合體(及其他結合至pIgR之分子)檢定其結合至表現pIgR(例如hpIgR)之MDCK細胞的能力。可藉由下列執行此類檢定：對表現hpIgR之MDCK細胞使用

FACS分析、及測量螢光標示VHH分子的平均螢光強度(mean fluorescence intensity, MFI)。此實驗的結果係顯示於圖10中。MDCK細胞單層上之hpIgR染色係顯示於圖11中。

5.3.包含單域抗體之治療分子

【0286】在一態樣中，本文提供一種治療分子，其包含本文提供之單域抗體(例如，VHH域)及治療劑。

【0287】在各種實施例中，本文提供之單域抗體可經基因融合或化學接合至任何藥劑以遞送這些藥劑(例如基於蛋白質之實體)。單域抗體可經化學接合至藥劑，或以其他方式非共價接合至藥劑。

【0288】本文提供之單域抗體可用於遞送可用以治療對象的藥劑，諸如生物製劑(包括基於蛋白質之治療劑，諸如肽及抗體)、及基於核苷酸之治療劑(諸如病毒基因治療劑或RNA治療劑)。例如，藥劑可為糖尿病藥物，其可任選地選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。藥劑可為肽或抗體(或其片段)，其可選地選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、結合至IL23受體的抗體或其片段、IL23受體抑制劑、及免疫檢查點抗體(諸如，抗PD-1抗體)。藥劑亦可為疫苗，諸如用於預防選自由下列所組成之群組的感染之疫苗：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【0289】因此，本文提供經重組融合或化學接合(共價或非共價接合)至異源性蛋白質或多肽(或其片段，例如約10、約20、約30、約40、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、或約500個胺基酸、或超過500個胺基酸之

多肽)以產生融合蛋白之單域抗體(例如，VHH域)以及其用途。特別是，本文提供了包含本文提供之單域抗體的抗原結合片段(例如，CDR1、CDR2、及/或CDR3)及異源性蛋白質、多肽、或肽之融合蛋白。舉例而言，結合至由特定細胞類型所表現之細胞表面受體之抗體可融合或接合至本文提供之經修飾之抗體。

【0290】 此外，本文提供之抗體可融合至標記或「標籤」序列(諸如肽)以促進純化。在具體實施例中，標記或標籤胺基酸序列係六-組胺酸肽，諸如提供於pQE載體中之標籤(參見例如，QIAGEN, Inc.)及其他者，其中許多係可商購的。舉例來說，如Gentz et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-24中所述，六-組胺酸提供了方便地純化融合蛋白。可用於純化之其他肽標籤包括但不限於血球凝集素(「HA」)標籤(其對應於衍生自流感血球凝集素蛋白質之表位(Wilson et al., 1984, Cell 37:767-78))及「FLAG」標籤。

【0291】 用於將部份(包括多肽)融合或接合至抗體的方法係已知(參見例如，Arnon et al., Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld et al. eds., 1985)；Hellstrom et al., Antibodies for Drug Delivery, in Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson et al. eds., 2d ed. 1987)；Thorpe, Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review, in Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera et al. eds., 1985)；Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy, in Monoclonal Antibodies for Cancer

Detection and Therapy 303-16 (Baldwin et al. eds., 1985)；Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58；美國專利第5,336,603號；第5,622,929號；第5,359,046號；第5,349,053號；第5,447,851號；第5,723,125號；第5,783,181號；第5,908,626號；第5,844,095號；及第5,112,946號；EP 307,434；EP 367,166；EP 394,827；PCT公開案WO 91/06570、WO 96/04388、WO 96/22024、WO 97/34631、及WO 99/04813；Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39；Traunecker et al., 1988, Nature, 331:84-86；Zheng et al., 1995, J. Immunol. 154:5590-600；及Vil et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41)。

【0292】 融合蛋白可經由，例如，基因改組、模體改組、外顯子改組、及/或密碼子改組(統稱為「DNA改組(DNA shuffling)」)之技術產生。可採用DNA改組以改變如本文所提供之單域抗體的活動，包括例如具有較高親和力及較低解離速率的抗體(參見例如，美國專利第5,605,793號；第5,811,238號；第5,830,721號；第5,834,252號；及第5,837,458號；Patten et al., 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hansson et al., 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；及Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-13)。抗體、或編碼抗體可藉由在重組之前藉由易錯PCR、隨機核苷酸插入、或其他方法經受隨機突變形成而改變。編碼本文提供之抗體的多核苷酸可與一或多個異源性分子的一或多個組分、模體、區段、部分、域、片段等重組。

【0293】 在一些實施例中，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)係

接合至第二抗體以形成如(例如)美國專利第4,676,980號所述之抗體異源接合物。

【0294】 如本文所提供之結合至pIgR之抗體亦可附接至固體支持物，其對於目標抗原之免疫檢定或純化特別有用。此類固體支持物包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙醯胺、尼龍、聚苯乙烯、聚氯乙烯、或聚丙烯。

【0295】 其他例示性藥劑包括但不限於小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、mRNA、自我複製RNA、抗生素、或抗體-抗生素接合物。在一實施例中，藥劑係抗生素。例示性抗生素包括但不限於巨環內酯抗生素、氟喹諾酮、四環素、阿莫西林、頭孢曲松、青黴素G、利奈唑胺、莫西沙星、及阿奇黴素。例示性放射性同位素包括但不限於來自^{18}F、^{99}Tc、^{111}In、^{123}I、^{201}Tl、^{133}Xe、^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F、^{62}Cu、^{64}Cu、^{124}I、^{76}Br、^{82}Rb、^{89}Zr、及^{68}Ga。

【0296】 在其他實施例中，本文提供之抗體係接合或重組融合至例如診斷分子。

【0297】 此類診斷及偵測可例如藉由將抗體偶合至下列來完成：可偵測物質，包括但不限於各種酶，諸如但不限於辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如但不限於鏈黴抗生物素蛋白/生物素或抗生物素蛋白/生物素；螢光材料，諸如但不限於繖形酮、螢光素、螢光異硫氰酸鹽、玫瑰紅、二氯三吡基胺螢光素、丹磺醯氯、或藻紅素；發光材料，諸如但不限於發光胺；生物發光材料，諸如但不限於螢光素酶、蟲螢光素、或水母素；化學發光材料，諸如225Acγ發射性、

鄂惹發射性(Auger-emitting)、β發射性、α發射性、或正電子發射性放射性同位素。例示性放射性同位素包括3H、11C、13C、15N、18F、19F、55Co、57Co、60Co、61Cu、62Cu、64Cu、67Cu、68Ga、72As、75Br、86Y、89Zr、90Sr、94mTc、99mTc、115In、1231、1241、125I、1311、211At、212Bi、213Bi、223Ra、226Ra、225Ac、及227Ac。

【0298】 連接子可為促進經接合之藥劑在細胞中釋放之「可裂解連接子(cleavable linker)」，但在本文中亦設想不可裂解連接子。用於本揭露之接合物中的連接子包括但不限於酸不穩定連接子(例如腙連接子)、含二硫化物連接子、肽酶敏感性連接子(例如包含胺基酸(例如纈胺酸及/或瓜胺酸)之肽連接子，諸如瓜胺酸-纈胺酸或苯丙胺酸-離胺酸)、光不穩定連接子、二甲基連接子(參見例如，Chari et al.、1992、Cancer Res. 52:127-31；及美國專利第5,208,020號)、硫醚連接子、或經設計以避免多藥物轉運蛋白介導抗性之親水性連接子(參見例如，Kovtun et al., 2010, Cancer Res. 70:2528-37)。

【0299】 抗體及藥劑之接合物可使用多種雙官能性蛋白質偶合劑製造，諸如BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺酸基-EMCS、磺酸基-GMBS、磺酸基-KMUS、磺酸基-MBS、磺酸基-SIAB、磺酸基-SMCC、磺酸基-SMPB、及SVSB(琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。本揭露進一步設想，可使用所屬技術領域中所揭示之任何合適方法製備抗體及藥劑之接合物(參見例如，Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2d ed. 2008))。

【0300】 抗體及藥劑的習知接合策略係基於涉及Lys殘基之ε-胺基或Cys殘基之硫醇基團的隨機接合化學，其導致異質性接合物。最近開發的技術允許對抗體進行定點接合，從而導致均質的負載且避免接合物亞群的抗原結合或藥物動力學改變。這些包括工程改造「硫醇單抗(thiomab)」，其包含在重鏈及輕鏈位置處的半胱胺酸取代，其提供反應性硫醇基團且不破壞免疫球蛋白摺疊及組裝或改變抗原結合(參見例如，Junutula et al., 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52；及Junutula et al., 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32)。在另一方法中，藉由將終止密碼子UGA從終止重編碼成硒代半胱胺酸插入，使硒代半胱胺酸共轉譯地插入抗體序列中，從而允許在其他天然胺基酸存在下，在硒代半胱胺酸的親核硒醇基團處進行定點共價接合(參見例如，Hofer et al., 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56；及Hofer et al., 2009, Biochemistry 48(50):12047-57)。

5.3.1.製造基因融合蛋白質之方法

【0301】 在各種實施例中，單域抗體經基因融合至藥劑。基因融合可藉由將連接子(例如，多肽)置於單域抗體與藥劑之間來達成。連接子可係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【0302】 在各種實施例中，單域抗體係基因接合至治療分子，其中鉸鏈區將單域抗體連接至治療分子。鉸鏈區可係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO:

130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列EPKTPKPQPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)，或包含與EPKTPKPQPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 150)，或包含與EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO: 150)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 151)，或包含與ERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 151)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 152)，或包含與ELKTPLGDTTHTCPRCP(EPKSCDTPPPCPRCP)$_3$ (SEQ ID NO: 152)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。在一些實施例中，鉸鏈區包含序列ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 153)，或包含與ESKYGPPCPSCP (SEQ ID NO: 153)具有至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少98、或至少99%序列同一性之胺基酸序列。

【0303】本文中亦提供用於製造本文所提供之各種融合蛋白的方法。在一具體實施例中，本文提供之融合蛋白係經重組表現。

【0304】本文提供之融合蛋白的重組表現可需要建構含有編碼蛋白質或其片段之多核苷酸的表現載體。一旦獲得編碼本文提供之蛋白質或其片段的多核苷酸，可藉由重組DNA技術使用所屬技術領域中熟知的技術來生產用於分子之生產的載體。因此，本文中描述用於藉由表現含有編碼核苷酸序列之多核苷酸來製備蛋白質之方法。所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的方法可用於建構含有編碼序列及適當轉錄及轉譯控制信號的表現載體。這些方法包括例如體外重組DNA技術、合成技術、及體內基因重組。亦提供可複製載體，其包含可操作地連接至啟動子的編碼本文提供之融合蛋白的核苷酸序列、或其片段、或CDR。

【0305】可藉由習知技術將表現載體轉移至宿主細胞，然後藉由習知技術培養該等轉染細胞以產生本文提供之融合蛋白。因此，本文中亦提供宿主細胞，其含有可操作地連接至異源性啟動子之編碼本文提供之融合蛋白的多核苷酸、或其片段。

【0306】可利用各種宿主表現載體系統來表現本文提供之融合蛋白(參見例如，美國專利第5,807,715號)。此類宿主表現系統不僅代表可藉以生產並隨後純化所關注編碼序列之媒劑，但亦代表當經適當核苷酸編碼序列轉形或轉染時可原位表現本文提供之融合蛋白的細胞。這些包括但不限於微生物，諸如經含有編碼序列之重組噬菌體DNA、質體DNA或黏質體DNA表現載體轉形的細菌(例如，大腸桿菌(*E. coli*)及枯草芽孢桿菌(*B. subtilis*))；經含有編碼序列之重組酵母菌表現載體轉形之酵母菌(例如，畢赤酵母(*Saccharomyces Pichia*))；經含有編碼序列之重組病毒表現載體

(例如，桿狀病毒(baculovirus))感染之昆蟲細胞系統；經含有編碼序列之重組病毒表現載體(例如，花菜嵌紋病毒(cauliflower mosaic virus, CaMV)、菸草嵌紋病毒(tobacco mosaic virus, TMV))感染或經含有編碼序列之重組質體表現載體(例如Ti質體)轉形之植物細胞系統；或獲得重組表現建構體之哺乳動物細胞系統(例如，COS、CHO、BHK、293、NS0、及3T3細胞)，該重組表現建構體含有衍生自哺乳動物細胞基因體之啟動子(例如金屬硫蛋白啟動子)或衍生自哺乳動物病毒之啟動子(例如腺病毒晚期啟動子；牛痘病毒7.5K啟動子)。細菌細胞諸如大腸桿菌(*Escherichia coli*)、或真核細胞(特別是用於表現全重組抗體分子者)可用於表現重組融合蛋白。舉例而言，哺乳動物細胞諸如中國倉鼠卵巢細胞(CHO)搭配諸如來自人類巨細胞病毒之主要中間早期基因啟動子元件的載體係用於抗體或其變體之有效表現系統(Foecking *et al.*, 1986, Gene 45:101；及Cockett *et al.*, 1990, Bio/Technology 8:2)。在一些實施例中，本文提供之融合蛋白係在CHO細胞中生產。在一具體實施例中，編碼本文提供之融合蛋白的核苷酸序列之表現係藉由組成性啟動子、可誘導啟動子、或組織特異性啟動子來調節。

【0307】 在細菌系統中，可根據所表現之融合蛋白的意欲用途來有利地選擇數個表現載體。例如，當欲生產大量此類融合蛋白以用於產生融合蛋白之醫藥組成物時，引導易於純化之融合蛋白產物的高水準表現的載體可為所欲的。該等載體包括但不限於：大腸桿菌表現載體pUR278(Ruther *et al.*, 1983, EMBO 12:1791)，其中可將編碼序列個別地與lac Z編碼區符合讀框地接合至載體中以生產融合蛋白；pIN載體(Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke

& Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509)；及類似物。亦可使用pGEX載體將外來多肽表現為具有麩胱甘肽5-轉移酶(GST)之融合蛋白。通常，此類融合蛋白係可溶的，且可藉由吸附及結合至基質麩胱甘肽洋菜糖珠，隨後在游離麩胱甘肽存在下洗提而輕易地自溶解細胞純化。pGEX載體係設計成包括凝血酶或因子Xa蛋白酶裂解位點，使得經選殖之目標基因產物可自GST部份釋放。

【0308】在昆蟲系統中，使用加州苜蓿夜蛾(*Autographa californica*)核多角體病毒(AcNPV)作為表現外來基因的載體。病毒在草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞中生長。可將編碼序列個別選殖至病毒的非必需區域(例如多角體蛋白基因)中並置於AcNPV啟動子(例如多角體蛋白啟動子)之控制下。

【0309】在哺乳動物宿主細胞中，可利用數個基於病毒之表現系統。在使用腺病毒作為表現載體的情況中，可將所關注編碼序列接合至腺病毒轉錄/轉譯控制複合物，例如晚期啟動子及三聯前導序列。接著可藉由體外或體內重組，將此嵌合基因插入腺病毒基因體中。在病毒基因體之非必需區域中(例如E1或E3區域)插入將導致存活且能夠在受感染宿主中表現融合蛋白之重組病毒(例如參見Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8 1:355-359)。為了有效率的轉譯插入編碼序列，也可能需要特定起始信號。這些信號包括ATG起始密碼子及相鄰序列。此外，起始密碼子必須與所欲編碼序列之閱讀框同相以確保轉譯整個插入物。這些外源性轉譯控制信號及起始密碼子可為多種來源，天然及合成皆可。表現效率可藉由納入適當轉錄增強元件、轉錄終止子等來增強(參見例如，Bittner *et al.*, 1987, Methods in Enzymol.153:51-544)。

【0310】 此外，可選擇調節插入序列之表現、或以所欲特定方式修飾及處理基因產物的宿主細胞株。蛋白質產物之此類修飾(例如，醣基化)及處理(例如，裂解)對於蛋白質之功能而言可為重要的。不同宿主細胞具有蛋白質及基因產物的轉譯後處理及修飾的特徵及特定機制。可選擇適當的細胞系或宿主系統以確保所表現之外來蛋白的正確修飾及處理。為此，可使用具備適當處理初級轉錄物、進行基因產物之醣基化、及磷酸化之細胞機轉的真核宿主細胞。此類哺乳動物宿主細胞包括但不限於CHO、VERY、BHK、Hela、COS、MDCK、293、3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT2O及T47D、NS0(不內源性生產任何免疫球蛋白鏈之鼠骨髓瘤細胞系)、CRL7O3O、及HsS78Bst細胞。

【0311】 為了長期、高產率生產重組蛋白質，可利用穩定表現。例如，可工程改造出穩定表現融合蛋白之細胞系。不使用含有病毒複製起點之表現載體，而是可將宿主細胞用由適當表現控制元件(例如，啟動子、增強子、序列、轉錄終止子、聚腺苷酸化位點等)控制之DNA及可選擇之標記轉形。在引入外來DNA之後，可允許經工程化之細胞生長於濃化培養基中達1至2天，且隨後切換至選擇性培養基。重組質體中之可選擇的標記賦予選擇抗性且允許細胞將質體穩定地整合至其染色體中且生長以形成細胞群落(foci)，其轉而可經選殖且擴增成細胞系。此方法可有利地用於工程化表現融合蛋白的細胞系。此類經工程改造的細胞系可特別適用於篩選及評估與結合分子直接或間接交互作用之組成物。

【0312】 可使用一些選擇系統，包括但不限於單純疱疹病毒胸苷激酶(Wigler *et al.*, 1977, Cell 11:223)、次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202)、及

腺嘌呤磷酸核糖轉移酶(Lowy *et al.*, 1980, Cell 22:8-17)基因可分別採用於tk-、hgprt-、或aprt-細胞。同樣地，抗代謝物抗性可用來作為下列基因之選擇基礎：*dhfr*，其授予對甲胺喋呤(methotrexate)之抗性(Wigler *et al.*, 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77:357; O'Hare *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527)；*gpt*，其授予對黴酚酸之抗性(Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072)；neo，其授予對胺基糖苷G-418之抗性(Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95；Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.32:573-596；Mulligan, 1993, Science 260:926-932；及Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; May, 1993, TIB TECH 11(5):155-2 15)；及*hygro*，其授予對潮黴素(hygromycin)之抗性(Santerre *et al.*, 1984, Gene 30:147)。在重組DNA技術領域中熟知之方法可例行應用於選擇所欲之重組殖株，且此類方法係描述於例如Ausubel *et al.* (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)；及Chapters 12 and 13, Dracopoli *et al.* (eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994)；Colberre-Garapin *et al.*, 1981, J. Mol. Biol. 150:1，其全文皆以引用方式併入本文中。

【0313】融合蛋白的表現水準可藉由載體擴增來增加(關於回顧文獻，參見Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987))。當表現融合

蛋白的載體系統中的標記係可擴增時，在宿主細胞培養物中存在的抑制劑水準增加將增加標記基因之拷貝數。由於擴增區域與融合蛋白基因相關聯，因此融合蛋白的生產也將增加(Crouse *et al.*, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257)。

【0314】 宿主細胞可與本文提供之多個表現載體共轉染。該等載體可含有相同的可選擇標記，使各別編碼多肽能夠相等表現。替代地，可使用單一載體，其編碼且能夠表現多個多肽。編碼序列可包含cDNA或基因體DNA。

【0315】 一旦本文提供之融合蛋白已藉由重組表現生產，即可藉由所屬技術領域中已知用於純化多肽(例如，免疫球蛋白分子)之任何方法純化，例藉由層析法(例如，離子交換、親和力(特別是在蛋白質A後藉由對特定抗原之親和力)、尺寸管柱層析法、及Kappa選擇親和力層析法)、離心、差異溶解度、或藉由任何其他用於純化蛋白質之標準技術。進一步，本文提供之融合蛋白分子可融合至本文所述或本領域中其他已知之異源性多肽序列以促進純化。

5.4. 多核苷酸

【0316】 在某些實施例中，本揭露提供多核苷酸，其編碼本文所述之結合至pIgR之單域抗體及包含結合至pIgR之單域抗體的融合蛋白。本揭露之多核苷酸可呈RNA之形式或呈DNA之形式。DNA包括cDNA、基因體DNA、及合成DNA；且可為雙股或單股，且若為單股可為編碼股或非編碼(反義)股。在一些實施例中，多核苷酸係呈cDNA之形式。在一些實施例中，多核苷酸係合成的多核苷酸。

【0317】 在例示性實施例中，本文提供之核酸分子包含編碼具有下

列序列之單域抗體的序列：

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPG QEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMN SLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFR QAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMG WYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYR QAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGL KPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLV ESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAI TWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLV QAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGTTT YADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWG QGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLA CVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGSTHYAESVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREI PDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQA GGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYA

DPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSC
AASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRF
TISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVT
VSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGR
TFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRD
NAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYD
YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSL
RLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYAD
SVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYYVSGTYF
PANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【0318】 在例示性實施例中，核酸分子包含下列之序列：

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGC
TGGGGGCTCTCTGAAACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTC
AGTTCGTATCGCATGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAG
CGTGAGTTTGTAGCAGCTATTGATTGGAATGGTCGTGGCACATATT
ATCGATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATTTCCA
GAGACAACGCCAAGAACACGATGTATCTGCAAATGAACAGCCTG
AAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGGTTCGATC
GACCTTAACTGGTACGGCGGCATGGACTACTGGGGCNANGGGACC
CAGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 133)、GAGGTGCAGGTGG
TGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAAAC
TCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCATGGG

CTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGC

TATTGATTGGAATGGTCGTGGCACATATTATCGATACTATGCAGA

CTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAA

CACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGC

CGTTTATTACTGTGCAGCTACTACGGTATTAACTGACCCTAGGGTT

CTTAATGAGTATGCCACATGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTC

TCCTCA (SEQ ID NO: 134)、CAGTTGCAGCTCGTGGAGTCTGGGG

GAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAG

CCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGTTATGGGCTGGTACCGCCA

GGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTTGGTCGCACGTATTAATGGAGG

TGGCATTACACACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCACCAT

CTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAG

CCTGAAACCTGAGGACACAGCCGCATATTACTGTAAGGCAGATGT

GTTCGGTAGTAGCGGGTACGTAGAAACCTACTGGGGCCAGGGGAC

CCAGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 135)、GAGGTGCAGGT

GGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAG

ACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAACCTCCGTCAGTAGCAATGCCATG

GGTTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTGGGTCGG

ATTTATTGATCGTATTGCTACCACGACGATTGCAACCTCCGTGAAG

GGCCGATTCGCCATCACCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTAT

CTCCAAATGAGCGGCCTGAAACCTGAGGACACAGCCGTCTATTAC

TGTAATCATCCATTGACCGCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTC

ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 136)、CAGGTGCAGCTGGTGGA

GTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAGACTCTC

CTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTAGCTATGCCATGGGCTG

GTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCTAT

TACCTGGAATGGTGGTACCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGG

CCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCT

GCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTG

TGCAGCAGACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCA

GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 137)、GAGGTGCAGCTCGTGG

AGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCT

CCTGTGCAGTCTCTGGAAGCTCCGTCAGTAGCGATGCCATGGGTT

GGTACCGCCAGGCTCCAGGGAATCAGCGCGCGTGGGTCGCATTTA

TTTCTGGTGGTGGTACCACAACCTATGCAGACTCCGTTAAGGGCC

GATTCACCATCTCCAGAGACAACACCAAGAACACGGTGTATCTCC

ACATGAACAGCCTGAAACCTGAAGACACAGCCGTCTATTACTGTA

ATCATCCATTGACGTCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCG

TCTCCTCA (SEQ ID NO: 138)、GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGG

GGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCGCCTGTGT

AGCCTCTAGAAGCATCGGCAGTATCAATGTTATGGGCTGGTACCG

CCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGACTTGGTCGCACGTATTACTGG

AGGTGGCAGTACACACTACGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATTCAC

CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAA

CAGCCTGGAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGTCAAT

GGTAAACCCTATCATTACGGCTTGGGGTACGATTGGTGTGCGCGA

GATTCCCGACTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGT

CTCCTCA (SEQ ID NO: 139)、GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGG

GGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCA

GCCTCTGGATTCACCTTCACCCGCTATGCCATGGGCTGGTTCCGCC

AGGCTCCAGGGAAGGAGCGATCGTTTGTAGCAGCTATTAGCTGGA

GTGGTAGTAGCGCAGGCTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA

CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA

ACAGTCTAAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAG

ACCCATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCG

TCTCCTCA (SEQ ID NO: 140)、GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGG

GGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAGACTCTCCTGTGC

AGCCTCTGGACGCACCTTCACTACCTATCGCATGGGCTGGTTCCGC

CAGGCTCCAGGGAAGGAGCGAGAGTTTGTAGCAGCTATTCGCTGG

AGTGGTGGTCGCACATTGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC

ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACAGCGTATCTGCAAATG

AACAACCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCA

GATCTAGCCGAGTATAGTGGTACTTACTCCAGCCCTGCGGACTCC

CCCGCTGGGTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTC

TCCTCA (SEQ ID NO: 141)、或CAGGTGCAGCTGGTCGAAACTG

GGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGACTCTCTGAGACTCTCCTGTG

CAGCCTCTGGACGCACCCTCAGCTTCAACACCTATGCCATGGGCT

GGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAATTTGTAGCCTCTA

TTACCTGGAATGGTGGAAGCACAAGCTACGCAGACTCCGTGAAGG

GCCGATTCACCATCACCAGAGACAACGCCAAGAACACGGCTACTC
TGCGAATGAATAGCCTGCAGCCCGACGACACGGCCGTGTATTACT
GTGCAGCAGCCCGATACTATGTGAGTGGTACTTACTTCCCCGCGA
ATTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 142)。

【0319】亦提供載體，其包含本文所述之核酸分子。在一實施例中，核酸分子可併入重組表現載體中。本揭露提供包含本揭露之核酸中任一者的重組表現載體。如本文中所使用，用語「重組表現載體(recombinant expression vector)」意指經基因修飾之寡核苷酸或多核苷酸建構體，當建構體包含編碼mRNA、蛋白質、多肽、或肽之核苷酸序列，且載體係在足以使mRNA、蛋白質、多肽、或肽在宿主細胞內表現之條件下與宿主細胞接觸時，建構體允許由宿主細胞表現該mRNA、蛋白質、多肽、或肽。本文中所述之載體整體上不是天然存在的；然而，載體之部分可係天然存在的。所述重組表現載體可包含任何類型的核苷酸(包括但不限於DNA及RNA)，其可係單股或雙股的、合成或部分自天然來源獲得的，且其可含有天然、非天然或經改變之核苷酸。重組表現載體可包含天然存在或非天然存在的核苷間鍵聯、或兩種類型的鍵聯。非天然存在或經改變之核苷酸或核苷間鍵聯不會阻礙載體之轉錄或複製。

【0320】在一實施例中，本揭露之重組表現載體可係任何適合的重組表現載體，且可用於轉形(transform)或轉染任何適合的宿主。適合的載體包括經設計用於增殖及擴增、或用於表現、或兩者的載體，諸如質體及病毒。載體可選自由下列所組成之群組：pUC系列(Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla,

Calif.)、pET系列(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、及pEX系列(Clontech, Palo Alto, Calif.)。可使用噬菌體載體，諸如λGT10、λGT11、λEMBL4、及λNM1149、λZapII (Stratagene)。植物表現載體之實例包括pBI01、pBI01.2、pBI121、pBI101.3、及pBIN19 (Clontech)。動物表現載體之實例包括pEUK-Cl、pMAM、及pMAMneo (Clontech)。重組表現載體可係病毒載體，例如反轉錄病毒載體，例如γ反轉錄病毒載體。

【0321】 在一實施例中，重組表現載體係使用描述於例如上述Sambrook等人及上述Ausubel等人之標準重組DNA技術來製備。可製備環狀或線形表現載體的建構體，以在原核或真核宿主細胞中含有複製系統功能。複製系統可衍生自例如ColE1、SV40、2 μ質體、λ、牛乳頭狀瘤病毒、及類似者。

【0322】 重組表現載體可包含調控序列(諸如轉錄及轉譯起始密碼子及終止密碼子)，在適當時並考慮到載體是基於DNA或基於RNA，該調控序列係特定於引入該載體之宿主(例如細菌、植物、真菌、或動物)類型。

【0323】 重組表現載體可包括一或多種標記基因，其允許選擇經轉形或經轉染宿主。標記基因包括殺生物劑抗性(例如對抗生素、重金屬等具有抗性)、在營養缺陷型宿主(auxotrophic host)有互補作用以提供原養型(prototrophy)、及類似者。用於所述表現載體之適合標記基因包括例如新黴素/G418抗性基因、組胺醇x抗性基因、組胺醇抗性基因、四環素抗性基因、及安比西林(ampicillin)抗性基因。

【0324】 重組表現載體可包含天然(native)或標準(normative)啟動子，其可操作地連接至本揭露之核苷酸序列。選擇例如強、弱、組織特異

性、誘導性、及發育特異性之啟動子係在技術人員之通常知識範圍內。類似地，將核苷酸序列與啟動子組合亦在技術人員之知識範圍內。啟動子可係非病毒啟動子或病毒啟動子，例如巨細胞病毒(CMV)啟動子、RSV啟動子、SV40啟動子、或存在於鼠類幹細胞病毒之長末端重複序列(long-terminal repeat)中的啟動子。

【0325】 重組表現載體可經設計以用於暫時表現、或用於穩定表現、或用於兩者。同樣，重組表現載體可經製造以用於持續性表現(constitutive expression)或誘導性表現(inducible expression)。

【0326】 此外，重組表現載體可製造為包括自殺基因。如本文中所使用，用語「自殺基因(suicide gene)」係指造成表現自殺基因之細胞死亡的基因。自殺基因可係賦予表現該基因之細胞對藥劑(例如藥物)之敏感性、且當該細胞與該藥劑接觸或暴露於該藥劑時造成該細胞死亡之基因。自殺基因在所屬技術領域係已知的，並包括例如單純疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)胸苷激酶(TK)基因、胞嘧啶去胺酶、嘌呤核苷磷酸化酶、及硝基還原酶。

【0327】 本揭露進一步關於本文所述之多核苷酸的變體，其中該變體編碼例如本揭露之結合pIgR之單域抗體的片段、類似物、及/或衍生物。在某些實施例中，本揭露提供一種多核苷酸，其包含具有與編碼本揭露之結合pIgR之單域抗體的多核苷酸至少約80%同一、至少約85%同一、至少約90%同一、至少約95%同一、且在一些實施例中至少約96%、97%、98%、或99%同一之核苷酸序列的多核苷酸。

【0328】 本文中所使用的用語「具有與參考核苷酸序列至少例如95%「同一」之核苷酸序列的多核苷酸」意圖意指除了多核苷酸序列可包

括以參考核苷酸序列各100個核苷酸計至多五個點突變以外，多核苷酸的核苷酸序列與參考序列相同。換言之，為了獲得具有與參考核苷酸序列至少95%同一之核苷酸序列的多核苷酸，可刪除或以另一核苷酸取代參考序列中至多5%的核苷酸，或可將參考序列中至多5%總核苷酸之核苷酸數量插入參考序列中。參考序列的這些突變可發生在參考核苷酸序列的5'或3'末端位置處或介於該等末端位置之間的任一處，且個別穿插於參考序列的核苷酸之間或在參考序列內呈一或多個相連的群組。

【0329】 多核苷酸變體可含有在編碼區、非編碼區、或兩者中的改變。在一些實施例中，多核苷酸變體含有產生靜默取代、添加、或刪除但不改變編碼多肽之性質或活性的改變。在一些實施例中，多核苷酸變體包含靜默取代，其導致多肽胺基酸序列之無變化(因為基因密碼簡併性)。多核苷酸變體可針對各種原因生產，例如，為特定宿主最佳化密碼子表現(亦即，將人類mRNA中之密碼子改變成細菌宿主諸如大腸桿菌所偏好之密碼子)。在一些實施例中，多核苷酸變體在序列之非編碼區或編碼區包含至少一個靜默突變。

【0330】 在一些實施例中，生產多核苷酸變體以調節或改變編碼多肽之表現(或表現水準)。在一些實施例中，生產多核苷酸變體以增加編碼多肽之表現。在一些實施例中，生產多核苷酸變體以降低編碼多肽之表現。在一些實施例中，相較於親本多核苷酸序列，多核苷酸變體具有增加的編碼多肽表現。在一些實施例中，相較於親本多核苷酸序列，多核苷酸變體具有降低的編碼多肽表現。

【0331】 在某些實施例中，多核苷酸係經單離。在某些實施例中，多核苷酸係實質上純的。

【0332】亦提供宿主細胞，其包含本文所述之核酸分子。宿主細胞可係含有異源核酸之任何細胞。異源核酸可係載體(例如表現載體)。例如，宿主細胞可係來自以任何方式加以選擇、修飾、轉化、生長、使用、或操縱之任何生物體的細胞，其用於由該細胞生產出物質，例如由該細胞表現基因、DNA或RNA序列、蛋白質、或酶。可決定適當的宿主。例如，可基於載體主鏈及所欲結果來選擇宿主細胞。舉實例而言，可將質體或黏質體(cosmid)引入原核宿主細胞中，以用於複製數種類型之載體。可使用細菌細胞(諸如但不限於DH5α、JM109、及KCB、SURE®勝任細胞、及SOLOPACK Gold細胞)作為宿主細胞以用於載體複製及/或表現。此外，可使用細菌細胞(諸如大腸桿菌LE392)作為噬菌體病毒的宿主細胞。可用作為宿主細胞的真核細胞包括但不限於酵母菌(例如YPH499、YPH500、及YPH501)、昆蟲、及哺乳動物。用於載體複製及/或表現之哺乳動物真核宿主細胞的實例包括但不限於HeLa、NIH3T3、Jurkat、293、COS、Saos、PC12、SP2/0(美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)，Manassas, VA，CRL-1581)、NS0(歐洲細胞培養物收藏中心(European Collection of Cell Cultures, ECACC)，Salisbury, Wiltshire, UK，ECACC號85110503)、FO (ATCC CRL-1646)、及Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為U266 (ATCC CRL-TIB-196)。其他有用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞者，諸如CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)或DG44。

5.5.醫藥組成物

【0333】在一態樣中，本揭露進一步提供包含本揭露之單域抗體或

治療分子的醫藥組成物。在一些實施例中，醫藥組成物包含治療有效量的本文提供之抗體或治療分子及醫藥上可接受之賦形劑。

【0334】 在一具體實施例中，用語「賦形劑」亦可指稀釋劑、佐劑(例如，弗氏佐劑(完全或不完全))或媒劑。醫藥賦形劑可係無菌液體，諸如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜、或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油、及類似者。水為例示性賦形劑。亦可採用鹽水溶液及右旋糖及甘油水溶液作為液體賦形劑。合適醫藥賦形劑包括澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇、及類似物。若為所欲，該組成物亦可含有少量的潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑。這些組成物可採取溶液、懸浮液、乳劑、錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放配方、及類似者之形式。合適醫藥賦形劑之實例係描述於Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA中。此類組成物將含有諸如呈純化形式之預防或治療有效量的本文提供之抗體或治療分子，連同合適量的賦形劑，以提供適當投予給患者的形式。配方應適合投予模式。

【0335】 本文提供之單域抗體或治療分子可調配成用於遞送至目標細胞/組織之任何合適形式，例如，微膠囊或巨乳劑(Remington，如前述；Park *et al.*, 2005, Molecules 10:146-61；Malik *et al.*, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51)、持續釋放配方(Putney and Burke, 1998, Nature Biotechnol.16:153-57)、或脂質體(Maclean *et al.*, 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45)。

【0336】 亦可將本文提供之單域抗體或治療分子包埋於藉由例如凝

聚技術或藉由界面聚合所製備之微膠囊(例如，分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)、膠體藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳劑、奈米粒子及奈米膠囊)、或巨乳劑中。此類技術係揭示於例如Remington，如前述中。

【0337】 各種組成物及遞送系統係已知且可與本文提供之單域抗體或治療分子一起使用，包括但不限於包封於脂質體、微粒、微膠囊、能夠表現本文提供之單域抗體或治療分子的重組細胞、建構核酸作為反轉錄病毒或其他載體之一部分等。

【0338】 在一些實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於較不具侵入性或非侵入性投予的醫藥組成物。在一具體實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於口服投予的醫藥組成物。在一具體實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於經頰投予的醫藥組成物。在一具體實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於吸入投予的醫藥組成物。在一具體實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於經鼻投予的醫藥組成物。非限制性例示性劑型在下列章節中更詳細描述。

5.5.1.口服劑型

【0339】 在某些實施例中，本文提供之抗體或治療分子係調配成適用於口服投予的醫藥組成物。口服投予可呈現為離散劑型，諸如但不限於錠劑(例如，可嚼式錠劑)、膠囊型錠劑、膠囊、及液體(例如，調味糖漿)。此類劑型含有預定量的活性成分，並且可藉由所屬技術領域中具有通常知識者習知之藥學方法來製備。大致上請參見，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA

(1990)。

【0340】 一般口服劑型係根據習知醫藥複合技術藉由將活性成分組合成含有至少一種賦形劑之緊密混合物來製備。賦形劑可採取各種不同形式，取決於所欲投予之製劑形式。例如，適用於口服液體或氣溶膠劑型之賦形劑包括但不限於水、乙二醇、油、醇、調味劑、保存劑、及著色劑。適用於固體口服劑型(例如，粉末、錠劑、膠囊、及膠囊型錠劑)之賦形劑的實例包括但不限於：澱粉、糖、微晶型纖維素、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑、及崩解劑。

【0341】 錠劑及膠囊因為彼等易於投予而代表有利的口服劑量單位形式，在此清況下採用固體賦形劑。如果需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術塗佈。此類劑型可藉由藥學上之任何方法製備。通常，醫藥組成物及劑型係藉由將活性成分與液體載劑、細分固體載劑、或兩者均勻且緊密地混合，然後若有需要將產物塑形成為所欲呈現來製備。

【0342】 例如，錠劑可藉由壓縮或模製來製備。壓製錠劑可藉由在合適的機器中壓縮可任選地與賦形劑混合之呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成分來製備。模製錠劑可藉由在合適的機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉狀化合物之混合物來製造。

【0343】 可用於本文提供之口服劑型之賦形劑的實例包括但不限於黏合劑、填料、崩解劑、及潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑型之黏合劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、或其他澱粉、明膠、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠)、藻酸鈉、藻酸、其他藻酸鹽、粉狀黃耆、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如，乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預明膠化澱粉、羥丙基甲

基纖維素(例如，Nos. 2208, 2906, 2910)、微晶型纖維素、及其混合物。

【0344】 合適之微晶型纖維素形式包括但不限於以AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105販售之材料(可購自FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)、及其混合物。具體黏合劑為以AVICEL RC-581販售之微晶型纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。合適的無水或低濕氣賦形劑或添加劑包括AVICEL-PH-103™及澱粉1500 LM。

【0345】 適用於本文所揭露之醫藥組成物及劑型中的填料之實例包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如，顆粒或粉末)、微晶型纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預明膠化澱粉、及其混合物。在本文提供之醫藥組成物中之黏合劑或填料一般係以該醫藥組成物或劑型之自約50至約99重量百分比存在。

【0346】 崩解劑係用於組成物以提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，然而含有過少者可能無法以所欲速率或在所欲條件下崩解。因此，應使用不會過多也不會過少而有害地改變活性成分之釋放的足量崩解劑以形成固體口服劑型。崩解劑之使用量隨配方之類型而異，其係所屬技術領域中具有通常知識者所顯而易見。一般醫藥組成物包含自約0.5至約15重量百分比之崩解劑，較佳地自約1至約5重量百分比之崩解劑。

【0347】 可用於醫藥組成物及劑型中之崩解劑包括但不限於：洋菜、藻酸、碳酸鈣、微晶型纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、波拉克林鉀、乙醇酸澱粉鈉、馬鈴薯或樹薯澱粉、其他澱粉、預明膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻素、其他纖維素、膠、及其混合物。

【0348】 可用於醫藥組成物及劑型中之潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、月桂硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉花籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、洋菜膠、及其混合物。額外的潤滑劑包括例如Syloid矽膠(AEROSIL200，製造商W.R. Grace Co., Baltimore, MD)、合成矽石的凝結氣溶膠(由Degussa Co., Plano, TX行銷)、CAB-O-SIL(由Cabot Co., Boston, MA販售之熱解二氧化矽產品)、及其混合物。如果使用的話，潤滑劑之使用量一般少於其將被納入之該醫藥組成物或劑型的約1重量百分比。

5.5.2.局部及黏膜劑型

【0349】 本文提供之局部及黏膜劑型包括但不限於：噴霧、氣溶膠、溶液、乳劑、懸浮液、點眼或其他眼科製劑、或如所屬技術領域中具有通常知識者習知之其他形式。參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)；及*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。在一些實施例中，本文提供之黏膜劑型適用於投予至對象的口腔黏膜表面(經頰)或鼻腔黏膜表面。

【0350】 合適的賦形劑(例如，載劑及稀釋劑)及其他可用來提供局部及黏膜劑型之材料係醫藥技術領域中具有通常知識者所熟知，且取決於給定醫藥組成物或劑型將被應用之特定組織。有鑑於此，一般賦形劑包括但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油、及其混合物，以形成無毒且為醫藥上可接受

之溶液、乳劑、或凝膠。若為所欲，亦可將增濕劑或保濕劑添加至醫藥組成物及劑型。此類額外成分的實例為所屬技術領域中所熟知。參見例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)。

【0351】亦可調整醫藥組成物或劑型之pH以改善一或多種活性成分的遞送。類似地，溶劑載劑之極性、其離子強度、或張力可經調整以改善遞送。亦可添加諸如硬脂酸酯之化合物至醫藥組成物或劑型，以有利地改變一或多種活性成分的親水性或親脂性以便改善遞送。就此而言，硬脂酸酯可作為配方之脂質媒劑、作為乳化劑或界面活性劑、及作為遞送增強或穿透增強劑。可使用活性成分之不同的鹽、水合物、或溶劑合物來進一步調整所得組成物之性質。

5.5.3.緩釋劑型

【0352】在另一實施例中，醫藥組成物可提供為控制釋放或持續釋放系統。在一實施例中，可使用泵來達成控制或持續釋放(參見例如，Langer，如前述；Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40；Buchwald *et al.*, 1980, Surgery 88:507-16；及Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med.321:569-74)。在另一實施例中，聚合材料可用來達成控制或持續釋放預防或治療劑(例如，如本文所述之融合蛋白)或本文提供之組成物(參見例如，Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984)；Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.23:61-126；Levy *et al.*, 1985, Science 228:190-92；During *et al.*, 1989, Ann.

Neurol.25:351-56；Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12；美國專利第5,679,377號；第5,916,597號；第5,912,015號；第5,989,463號；及第5,128,326號；PCT公開案WO 99/15154及WO 99/20253)。用於持續釋放配方之聚合物實例包括但不限於聚(2-羥基乙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯醇)、聚丙醯胺、聚(乙二醇)、聚乳酸(PLA)、聚(乳交酯-共-乙交酯) (PLGA)、及聚原酸酯。在一實施例中，用於持續釋放配方之聚合物為惰性、無可溶濾雜質、儲存穩定、無菌、且可生物分解。

【0353】 在又另一實施例中，可將控制或持續釋放系統放在靠近特定目標組織，例如鼻道或肺部，因此僅需要一小部分的系統劑量(參見例如，Goodson, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 (1984))。控制釋放系統係討論於例如Langer, 1990, Science 249:1527-33。任何所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何技術可用於生產持續釋放配方，該配方包含一或多種如本文所述之藥劑(參見例如，美國專利第4,526,938號；PCT公開案WO 91/05548及WO 96/20698；Ning *et al.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89；Song *et al.*, 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97；Cleek *et al.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54；及Lam *et al.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60)。

5.6.方法及用途

【0354】 如本揭露所展示，本文提供之單域抗體(例如，VHH域)係可用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底

側表面，且可經由諸如口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送之方法，將藥劑遞送至例如對象之全身循環或固有層或胃腸道。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0355】 因此，在一些實施例中，本文提供一種用於自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與下列接觸：(i)結合至pIgR之單域抗體(提供於本文中)；或(ii)治療分子，其包含藥劑及該單域抗體。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的

VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0356】 在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR之單域抗體(提供於本文中)，以用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面，其中該藥劑係與該單域抗體接合。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相

同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0357】 在一些實施例中，本文提供一種結合至pIgR之單域抗體(提供於本文中)的用途，以用於將藥劑自pIgR表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面，其中該藥劑係與該單域抗體接合。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0358】 在其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及VHH域。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一

具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0359】在其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與

VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0360】在其他實施例中，本文提供一種單域抗體之用途，其用於將治療分子輸送至對象之pIgR表現性細胞之底側表面，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體。在一些實施例中，治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0361】在又其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至

對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0362】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之全身循環，其中該治療分子包含該單域抗體及藥劑，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單

域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0363】在又其他實施例中，本文提供一種VHH之用途，其用於將治療分子輸送至對象之全身循環，其中該治療分子包含該單域抗體及藥劑，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【0364】在又其他實施例中，本文提供一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與

VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0365】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體，其用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道，其中該治療分子包含藥劑及該單域抗體，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0366】 在又其他實施例中，本文提供一種單域抗體之用途，其用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道，其中該治療分子包含藥劑及

該單域抗體，且其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0367】 在本文提供之各種方法及用途的一些實施例中，治療劑在對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至pIgR表現性細胞之底側表面。

【0368】 在一些實施例中，單域抗體或包含藥劑及該單域抗體之治療分子亦能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被輸送至pIgR表現性細胞之頂端表面。

【0369】 在又其他實施例中，本文提供一種治療疾病或病症之方法，其包含向對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及本文提供之單域抗體，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或

吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0370】 在又其他實施例中，本文提供一種治療分子，其包含藥劑及本文提供之單域抗體，以用於治療對象之疾病或病症，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施

例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0371】 在又其他實施例中，本文提供一種治療分子於治療對象之疾病或病症中的用途，該治療分子包含藥劑及本文提供之單域抗體，其中可選地該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。在一具體實施例中，單域抗體係VHH1、或具有與VHH1相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH2、或具有與VHH2相同之CDR的VHH。在另一具體實施例中，單域抗體係VHH3、或具有與VHH3相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH4、或具有與VHH4相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH5、或具有與VHH5相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH6、或具有與VHH6相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH7、或具有與VHH7相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH9、或具有與VHH9相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH10、或具有與VHH10相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH11、或具有與VHH11相同之CDR的VHH。在又另一具體實施例中，單域抗體係VHH12、或具有與VHH12相同之CDR的VHH。

【0372】 在一些實施例中，疾病或病症係代謝疾病或病症。在一些

實施例中，疾病或病症係糖尿病。在一些實施例中，疾病或病症係癌症。在其他實施例中，疾病或病症係免疫疾病或病症。在一些實施例中，疾病或病症係胃腸疾病。在一些實施例中，疾病或病症係胃腸發炎。在一些實施例中，疾病或病症係發炎性腸病(inflammatory bowel disease, IBD)。在一些實施例中，疾病或病症係克隆氏症(CD)。在一些實施例中，疾病或病症係潰瘍性結腸炎(UC)。在一些實施例中，疾病或病症係僵直性背椎炎(AS)。在一些實施例中，疾病或病症係結腸炎。

【0373】 例如，本揭露之單域抗體可接合至可用於治療或改善腸發炎、IBD、UC、或AS的症狀之任何藥劑，包括為下列之藥劑：促發炎細胞介素的抑制劑、Th17細胞活化及/或分化的抑制劑、抑制淋巴球運輸(trafficking)或黏附(adhesion)的分子、先天性免疫系統的調節劑、巨噬細胞、樹突細胞、調控T細胞(regulatory T cell, Treg)、或效應$CD8^+$或$CD4^+$T細胞的調節劑。此類例示性藥劑包括：TNF-α、IL-12、IL-6、IL-13、IL-17A、IL17A/F、IL-18、IL-21的抑制劑、TLR3或TLR4路徑的調節劑、TNF-α抑制劑英利昔單抗、阿達木單抗(adalimumab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、戈利木單抗(golimumab)、依那西普(etanercept)、及其生物相似藥、IL-23抑制劑優特克單抗(ustekinumab)、里森基單抗(risankizumab)、布拉茲庫單抗(brazikumab)、及米日奇單抗(mirikizumab)、IL-23受體抑制劑、IL-17抑制劑蘇金單抗(secukinumab)、IL-6抑制劑托珠單抗(tocilizumab)及PF-04236921、PDE4抑制劑阿普斯特(apermilast)、JAK抑制劑托卡西菲尼(tocacifinib)、菲戈替尼(filgotinib)、烏帕替尼(upadacitinib)、或皮非替尼(peficiting)、細胞黏附的抑制劑(諸如那他珠單抗(natalizumab)、維多

珠單抗(vedolizumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、阿布里單抗(abrilumab)、PF-00547659)、整合素拮抗劑或神經鞘胺醇1磷酸酯受體調節劑、或增強IL-10生產的藥劑。在一些實施例中，藥劑係IL-23受體的抑制劑。本文中靶向腸發炎之致病路徑的藥劑可係已知分子、已知分子之變體或片段，或使用已知方法或本文所述方法而從頭產生並基因融合或化學接合至本揭露之單域抗體。

【0374】在一些實施例中，本文提供之方法或用途係用於遞送用於預防諸如下列之感染的疫苗：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【0375】在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含肽。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含抗體或其片段。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含與小分子化合物接合的肽(例如抗體藥物接合物)。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含核酸。在本文提供之各種方法及用途之一些實施例中，治療分子中之藥劑包含疫苗。

【0376】將有效預防及/或治療疾病或病況的本文提供之預防劑或治療劑(例如抗體或治療分子)、或組成物的量可藉由標準臨床技術判定。此外，可以可選地採用體外檢定以協助識別最佳劑量範圍。配方中所採用之精確劑量亦會取決於投予途徑、及疾病或病況嚴重性，且應根據執業醫師之判斷及各患者之情況來決定。

【0377】有效劑量可從衍生自體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外插而來。在某些實施例中，本文所提供之抗體或治療分子之劑量投

予至患者的途徑係口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、吸入遞送、或其組合，但其他途徑亦可係可接受的。各劑量可或可不藉由相同投予途徑投予。在一些實施例中，本文提供之抗體或治療分子可經由多種投予途徑，與本文提供之相同或不同藥劑的其他劑量同時或依序投予。

【0378】 為了簡化，在本文中使用某些縮寫。一個實例係代表胺基酸殘基之單字母縮寫。胺基酸及其對應之三字母及單字母縮寫如下：

丙胺酸	Ala	(A)
精胺酸	Arg	(R)
天冬醯胺酸	Asn	(N)
天冬胺酸	Asp	(D)
半胱胺酸	Cys	(C)
麩胺酸	Glu	(E)
麩醯胺酸	Gln	(Q)
甘胺酸	Gly	(G)
組胺酸	His	(H)
異白胺酸	Ile	(I)
白胺酸	Leu	(L)
離胺酸	Lys	(K)
甲硫胺酸	Met	(M)
苯丙胺酸	Phe	(F)
脯胺酸	Pro	(P)
絲胺酸	Ser	(S)
蘇胺酸	Thr	(T)
色胺酸	Trp	(W)
酪胺酸	Tyr	(Y)
纈胺酸	Val	(V)

【0379】 本揭露大致上使用肯定的語言描述多個實施例而揭示在本文中。本揭露亦具體地包括其中完全或部分排除特定主題之實施例，諸如物質或材料、方法步驟及條件、計劃書、程序、檢定、或分析。因此，即

使本揭露大致上並未在本文中明示出本揭露不包括什麼，但未明確包括在本揭露中的態樣仍揭示在本文中。

【0380】已經描述了本揭露的數個實施例。儘管如此，將理解的是，在不偏離本揭露之精神和範圍下，可以做出各種的修改。因此，下列實例意圖說明但不限制申請專利範圍中描述之本揭露之範疇。

6.實例

【0381】以下為本研究中所使用之各種方法及材料的說明，並且係經陳述，以提供所屬技術領域中具有通常知識者如何製造及使用本揭露之完整揭露及說明，且非意圖限制本發明人關於其揭露之範疇，亦非意圖表示以下的實驗係經執行且為可執行的所有實驗。應理解，以現在式書寫之例示性描述非必然執行，而是該描述可被執行以產生與本揭露之教示相關聯之資料及類似者。已致力於確保關於所使用數字(例如，量、百分比等)之精確性，但應將一些實驗誤差及偏差納入考量。

6.1.實例1：pIgR結合體的免疫、回收、及篩選

【0382】為了產生一小組結合至pIgR之單域抗體，將駱馬用重組人類pIgR (hpIgR)及/或小鼠pIgR (mpIgR)免疫約90天。自駱馬單離全血及PBMC，並製備RNA。在第一股cDNA合成之後，使用黏合至(i) VH(重鏈可變區)、(ii) VHH前導序列基因、及(iii) CH2基因的駱馬特異性引子，以將VH及VHH基因貯庫PCR擴增。

【0383】自VH貯庫分離出VHH貯庫，其係藉由在凝膠上運行PCR片段，且將較小帶切除。將VHH基因貯庫再次擴增並選殖至基於CMV之哺乳動物載體。使VHH基因呈Ig融合之形式。該庫係在大腸桿菌中轉化。在96孔形式中，選出單一菌落，以進行桑格(Sanger)定序。自大約

300種獨特序列中，針對小量製備DNA (miniprep DNA)選擇所選數量的VHH序列，然後進行擴展以用於未來重組表現及篩選。為了小量製備DNA，自mo_pIgR_llama_Sort1活動(campaign)選擇39個殖株，且自hu_pIgR_llama_Sort1活動選擇35個殖株。殖株選擇係基於序列獨特性(對CDR3重度加權)、及指示僅VHH或重鏈衍生序列的架構2印記(Framework 2 signature)。

【0384】將對VHH及抗原結合呈陽性的B細胞單離並回收，進行選殖，並使用經建立的規程將VHH可變域定序。VHH區定序後，一小組73種VHH分子經表現及純化為與人類IgG1單Fc蛋白的融合。人類IgG1單Fc蛋白之序列如下：

SPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTKPPSREE MTKNQVSLSC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTVPV LDSDGSFRLA SYLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 146)

【0385】藉由酶聯免疫吸附檢定(ELISA)，針對與hpIgR及mpIgR外域的結合來篩選此VHH小組，結果得到40個陽性命中者。

【0386】生物層干涉術係執行如下。使用ForteBioOctet RED384系統(Pall Corporation)，以測量在VHH-單Fc分子與pIgR蛋白之間、及在IgA與pIgR蛋白之間的結合動力學(在VHH-單Fc分子不存在及存在下)。用Octet Data Acquisition第7.1.0.87版(ForteBio)收集數據，並用Octet Data Analysis第7.1版(ForteBio)進行分析。為了測量VHH-單Fc分子與

HIS標記pIgR蛋白之間的結合動力學，根據製造商的說明書將VHH-單Fc固定化於胺反應性第2代(amine-reactive generation-2, ARG2)生物感測器上，並使增加濃度的pIgR蛋白暴露於經感測器固定化之VHH。在一些情況下，將HIS標記pIgR蛋白固定化於抗HIS生物感測器上，並使其暴露於增加濃度的VHH-單Fc分子。藉由波長偏移(nm)來測量締合速率及解離速率。針對各經感測器固定化之蛋白質，使用至少三種不同配體濃度，並藉由將數據擬合至1:1結合模型來獲得K_D(平衡解離常數)。所有反應皆在25℃下於PBS中執行。結果係顯示於圖30A至圖30B中。

【0387】 為了測量IgA與pIgR蛋白之間的結合動力學，根據製造商的說明書將IgA固定化於ARG2生物感測器上，並使固定化IgA暴露於增加濃度的pIgR ECD。為了測試VHH對於pIgR-IgA結合的效應，測量在VHH存在下pIgR ECD與IgA結合的K_D值。使固定化於ARG2生物感測器上的IgA暴露於增加濃度的pIgR-VHH複合物，並藉由波長偏移(nm)來測量締合速率及解離速率。針對各經感測器固定化之IgA，使用至少三種不同pIgR或pIgR-VHH濃度，並藉由將數據擬合至2:1結合模型來獲得K_D(平衡解離常數)。所有反應皆在25C下於PBS中執行。

【0388】 生物層干涉術顯示，14種來自此小組之結合體針對與小鼠或人類pIgR外域的結合，具有<100 nM之K_D值(5種為抗mpIgR，6種為抗hpIgR，且3種為交叉反應性)。

【0389】 CHO細胞中VHH的表現及純化係執行如下。使用In-Fusion® HD選殖套組，將針對VHH的DNA建構體次選殖至哺乳動物表現載體中。將ExpiCHO™細胞用適當表現載體轉染。在6至7天後藉由離心(4,000 g, 15 min)收集上清液，使其通過0.45-um過濾器，並在4℃下藉由

在ÄKTA express系統上進行的MabSelect™ SuRe™(兩者皆為GE Healthcare)層析法，且使用DPBS (Sigma)作為運行緩衝液，及0.1 M乙酸鈉(pH 3.5)作為洗提緩衝液而純化。將洗提液立即使用25% (v/v) 2 M Tris-HCl (pH 7.0)中和，透析至DPBS，藉由0.22-um過濾滅菌，並儲存在4℃下。在Nanodrop ND-1000分光光度計(ThermoFisher Scientific)上藉由280 nm的吸光度來判定濃度。結果係顯示於圖14中。

【0390】 HEK293細胞中pIgR建構體的選殖、表現、及純化係執行如下。自IDT獲得編碼所欲hpIgR域序列的基因區，並使用In-Fusion® HD選殖套組將其次選殖至哺乳動物表現載體中。使用ExpiFectamine™ 293轉染套組，將HEK Expi293™細胞用pIgR域表現載體轉染。在6至7天後藉由離心(4,000 g, 15 min)收集上清液，使其通過0.45-um過濾器，並使用HisPur™鈷樹脂(Thermo scientific)，藉由固定化金屬離子層析法純化。使用緩衝液NPI-20 (Teknova)作為運行緩衝液，並使用含有300 mM咪唑之緩衝液NPI-300 (Teknova)作為洗提緩衝液。使用PD10去鹽管柱(GE health care)依照製造商指示將洗提液緩衝交換成DPBS，且將經純化的pIgR域儲存在4℃下。在Nanodrop ND-1000分光光度計(ThermoFisher Scientific)上藉由280 nm的吸光度來判定濃度

【0391】 分析性SEC係執行如下。使用Agilent AdvanceBio粒徑篩析管柱(300 Å, 2.7um, 4.6 × 150 mm)，在Agilent 1200 infinity系統上進行分析性高壓液相層析法，以分析所有經純化的VHH-單Fc分子。將管柱用0.2M磷酸鈉(pH 6.8)平衡，並將20 ul的樣本以0.5 mg/ml的濃度及0.35 mL/min的流速注射。在此等設定下，以~4 min的預期滯留時間下偵測單體VHH-單Fc洗提液。在OpenLab Chemstation中執行數據分析，以計算

單體含量%。

【0392】 SEC-MALS係執行如下。藉由與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法，測量經純化VHH-單Fc分子的分子量。該實驗係在Waters高壓液相層析儀器(與Wyatt uDAWN光散射/uTrEX儀器串聯連接)上執行。將Acquity UPLC Protein BEH粒徑篩析管柱(200 Å, 1.7 µm, 4.6 × 150 mm)用1x DPBS (pH 7.4)平衡，並將10 ul的樣本以0.5 mg/ml的濃度及0.3 mL/min的流速注射。使用Astra軟體套件(Wyatt)計算主要物種(單體VHH-Fc)的分子量。

6.2.實例2：hpIgR特異性結合體的生物物理表徵

【0393】 自實例1選出10種pIgR結合體(8種為hpIgR特異性，且2種為人類/小鼠交叉反應性)以用於進一步生物物理及功能性檢定。10種pIgR結合體係自CHO細胞表現並純化(使用蛋白質A親和力層析法)。與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法顯示，10種VHH-單Fc結合體(VHH2、VHH3、VHH4、VHH5、VHH6、VHH7、VHH9、VHH10、VHH11、及VHH12)的分子量範圍係41.3 kDa至48.7 kDa。

【0394】 使用自動化Prometheus儀器，藉由微差掃描螢光測定法(具體為NanoDSF方法)判定樣本的熱穩定性。將樣本自384孔樣本盤裝載至24孔毛細管中，以進行測量。針對各樣本執行二重複運行。使用Prometheus NanoDSF使用者介面(Melting Scan tab)，以設定用於運行的實驗參數。一般IgG樣本的熱掃描以1.0℃/分鐘的速率自20℃跨至95℃。採取雙UV技術，其監測發射波長為330 nm及350 nm處的內生性色胺酸及酪胺酸螢光。將F350 nm/F330 nm比率相對於溫度作圖，以產生展開(unfolding)曲線。

【0395】 儀器的背反射光學元件亦用於偵測樣本聚集。此類光學元件發射所處波長不被蛋白質吸收的近UV光。此光通過樣本，並經反射至偵測器。蛋白質聚集物使此光散射，而因此僅有非散射光到達偵測器。背反射光的減少係樣本中聚集的直接量度，且係以mAU(衰減單位)相對於溫度作圖。使用Nano DSF，以測量VHH結合體(濃度為0.5 mg/mL，於磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中)的熱展開參數(Tm及Tagg)。

【0396】 在CHO細胞中表現VHH-單Fc分子，並使用蛋白質A親和力層析法純化。藉由分析性粒徑篩析層析法(analytical size-exclusion chromatography, A-SEC)及與多角度光散射組合的粒徑篩析層析法(SEC-MALS)，分別驗證經純化蛋白質的均質性及分子量。A-SEC的結果係顯示於圖15中。SEC-MALS的結果係顯示於圖16中。

【0397】 藉由微差掃描螢光測定法(DSF)評估熱穩定性，其結果係顯示於圖17中。VHH分子的Tm係記述於下。VHH-hpIgR外域交互作用的K_D值係藉由生物層干涉術測量。VHH分子與MDCK-hpIgR細胞結合的EC_{50}值係藉由流動式細胞測量術測量。

【0398】 流動式細胞測量術係執行如下。為了測試VHH-單Fc分子是否辨識細胞表面hpIgR，使用經工程改造的馬丁-達比犬腎臟(Madin-Darby canine kidney, MDCK)細胞來表現全長hpIgR。將細胞在37℃下以5% CO_2於含有10%胎牛血清之達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中培養。將細胞分為相等部分(≈70,000個細胞)，並在4C下與增加濃度的VHH-單Fc分子培養30分鐘。將細胞用冷PBS (pH 7.4)洗滌兩次，並在4C下與螢光標示抗Fc抗體(Alexa Fluor® 647 AffiniPure F(ab')$_2$片段山羊抗人類IgG Fcγ片段特異性)於染色緩衝液(2

μg/ml Ab)中培養30分鐘。將細胞用冷染色緩衝液洗滌兩次，再懸浮於運行緩衝液中，並用iQue Screener (IntelliCyt Corporation)分析。藉由來自活細胞群的RL1 (A647)幾何平均值評估結合，並在Prism (Graphpad)中將對數VHH濃度相對於MFI進行擬合以計算EC50。數據係顯示於下表1中。

[表1]

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合？
VHH2	64.1	21	6.3	是
VHH3	75.9	5	6.4	是
VHH4	61.5	22	32.9	否
VHH5	76.4	11	4.3	否
VHH6	69.3	27	11.5	否
VHH7	55.3	521	36.4	否
VHH9	70.3	4	1.5	否
VHH10	53.9	256	20.4	否
VHH11	69.2	19	1.5	否
VHH12	61.5	34	4.6	否

【0399】 在表1中，微差掃描螢光測定法顯示，10種VHH分子的Tm值範圍係53.9℃至76.4℃。微差掃描螢光測定法顯示，五種有效VHH結合體的Tm值範圍係61℃至70℃。生物層干涉術顯示，8種來自此小組之結合體針對與人類pIgR外域的結合，具有<50 nM之K_D值，如表1所示。此外，流動式細胞測量術顯示，6種結合體針對與MDCK-hpIgR細胞的結合，具有<10 nM之EC_{50}值。

6.3.實例3：細胞結合及胞吞轉送檢定

【0400】 胞吞轉送檢定係執行如下。馬丁-達比犬腎臟(MDCK)細胞為常用的上皮模型系統，其係用於調查VHH結合體是否能夠藉由pIgR介導胞吞轉送來跨上皮輸送。使用未經轉染或用人類pIgR穩定轉染的

MDCK細胞以研究胞吞轉送(參見Natvig, I.B., Johansen, F.E., Nordeng, T.W., Haraldsen, G. & Brandtzaeg, P. Mechanism for enhanced external transfer of dimeric IgA over pentameric IgM: studies of diffusion, binding to the human polymeric Ig receptor, and epithelial transcytosis. J. Immunol. 159, 4330-4340 (1997))。藉由共焦雷射顯微鏡術確認MDCK細胞中之hpIgR表現及單層形成。將大約5.0 × 10^5個細胞接種於1-cm^2的3.0-μm經膠原蛋白塗佈之PTFE過濾器(Transwell-COL 3494; Costar)。將細胞在37℃下以5% CO_2於含有10%胎牛血清、50 μg/ml見大黴素、及1 mM L-麩醯胺酸之達爾伯克改良伊格爾培養基中培養3天。將20 μg的測試VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並將過濾器在37℃下於新鮮培養基中培養24或48小時。未結合至pIgR的VHH-單Fc(不相關VHH)係與100 nM (15 μg/mL)人類IgG(以針對非特異性輸送及滲漏進行對照)一起用於作為對照組。收集頂端培養基，並藉由標準滴定研究計算由pIgR輸送的VHH單Fc量。藉由MSD偵測至頂端培養基的IgG滲漏。胞吞轉送檢定的結果係顯示於圖12A至圖12B中。

【0401】 此外，使用生物素化抗VHH抗體以捕捉在鏈黴親和素盤上的VHH-單Fc，並藉由MSD平台使用釕化抗Fc抗體以偵測VHH-單Fc。此檢定的結果係顯示於圖12C中。相對於對照VHH，六種VHH(2、4、6、9、11、及12)顯示其頂端濃度增加>10倍。

6.4.實例4：使用初代人類肺組織模型的胞吞轉送檢定

【0402】 亦使用EpiAirway人類肺組織模型，以測試10種VHH分子自底側至頂端上皮的胞吞轉送活性及其等至黏膜腔的遞送。EpiAirway模型係描繪於圖18中。EpiAirway模型係一種已建立的肺組織模型，其經工

程改造自初代人類氣管支氣管細胞。組織模型係獲自Mattek Corporation，並根據製造商的說明書加以維持。將20 μg的測試及對照VHH-單Fc分子添加至1 ml的EpiAirway培養基(於底側腔室中)，並於0、24、及48小時自底側及頂端腔室收集100 ul的樣本。使用EpiAirway TEER緩衝液以收集來自頂端腔室的黏液。將存在於底側培養基及頂端黏液的VHH-單Fc量，藉由電致化學發光方法定量。在此方法中，將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗VHH抗體(2 μg/ml於PBS中)塗佈1小時，用PBT洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與含有VHH-單Fc之培養基/黏液(於不同稀釋條件下)培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體(2 μg/ml於PBS中)培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將ECLU值相對於VHH-單Fc標準曲線作圖，以計算底側及頂端腔室中的VHH-單Fc量。數據係顯示於圖19中。IgG及IgA經過胞吞轉送的類似實驗係顯示於圖20中。圖20中之各顯微照片係圖5中之熱圖中方塊中之一者的代表性影像。

【0403】 圖22顯示，3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之頂端表面的定位。

【0404】 將在處理後0、24、及48小時的存在於頂端黏液中的VHH量藉由電致化學發光定量。

【0405】 電致化學發光檢定係執行如下。meso-scale discovery (MSD)平台係用於進行表位定位及表位埋藏研究。為了測試VHH-單Fc分子與經純化pIgR蛋白建構體的結合，將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗HIS抗體(2 μg/ml於PBS中)塗佈1小時，用PBT (PBS +

0.1% Tween-20)洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與HIS標記pIgR蛋白(10 μg/ml於PBS中)培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與VHH-單Fc分子(100 μg/ml於PBS中)培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體(2 μg/ml於PBS中)培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。將ECLU值以熱圖作圖。

【0406】 為了檢查VHH是否辨識pIgR上之埋藏表位，使用兩種不同偵測抗體(抗Fc抗體及抗VHH抗體)，藉由電致化學發光來測量VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}值。在RT下以1000 rpm將pIgR ECD(10 μg/ml於PBS中)在高結合MSD盤上塗佈2小時，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與VHH-單Fc分子(增加濃度，於PBS中)培養2小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化二級抗體(2 μg/ml於PBS中)培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將對數VHH濃度相對於對數ECLU進行擬合，以計算EC50。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加(>50倍)係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。

【0407】 在處理後48小時，將組織樣本固定、透化，並進行染色以用於追蹤跨EpiAirway模型的hpIgR及VHH。數據係顯示於圖4中。相對於對照VHH分子，五種VHH分子(VHH2、VHH6、VHH9、VHH11、及VHH12)顯示其黏膜量增加大於20倍。就最佳pIgR促效劑(VHH12)而言，每24小時17.5%的底側VHH輸入係分泌至黏液中。圖23顯示EpiAirway組織模型係在傾斜膜上，其對於影像分析而言並不理想。圖24繪示Opera Phenix成像及分析的策略，以克服隨EpiAirway組織模型發生的傾斜組織

問題。

【0408】經過胞吞轉送後，使用間接免疫螢光，以藉由Opera Phenix共焦雷射顯微鏡術，追蹤跨EpiAirway組織模型的hpIgR及VHH之位置及量。使用間接免疫螢光，以追蹤在處理後兩天跨EpiAirway模型保留的PIgR及VHH-單Fc量。於PBS中潤洗組織樣本，在RT下用2 ml的10%福馬林將組織固定20分鐘，在RT下用2 ml PBST(1% Triton-X100，於PBS中)洗滌三次(每次10分鐘，伴隨溫和攪動)，在RT下與稀釋於PBTG(具有10%山羊血清的PBST)中的一級抗體(頂端為500ul，底側為500ul)培養2小時(伴隨溫和攪動)，在RT下用2 ml PBTG洗滌兩次(每次10分鐘，伴隨溫和攪動)，在RT下與稀釋於PBTG中的二級抗體(頂端為100ul，底側為100ul)培養1小時(伴隨溫和攪動)，並在RT下用2 ml PBTG洗滌兩次(每次10分鐘，伴隨溫和攪動)。一級抗體混合物含有小鼠抗體及生物素化抗IgA抗體(兩者皆為5 μg/ml)。二級抗體混合物含有Alexa-Flour 488標示抗小鼠抗體(1:100稀釋)、Alexa-Flour 647標示鏈黴親和素(1:100稀釋)、及Hoechst(1: 1000稀釋)。使用Opera Phenix共焦雷射顯微鏡，以20X解析度(30至40個平面，2 um距離)使經固定、透化及染色的組織成像。使用Harmony套組執行影像分析，將螢光讀出針對膜自體螢光進行校正，針對細胞數量進行標準化，並在Prism (Graphpad)中以熱圖作圖。

【0409】數據係顯示於圖5中。成像研究證實了胞吞轉送結果，並顯示hpIgR及VHH的共定位，特別是更接近頂端上皮時。由於在胞吞轉送後，pIgR經蛋白酶裂解並釋放至黏液中，組織保留的pIgR量與VHH功能呈負相關。

【0410】在EpiAirway模型中，IgA之存在並未影響VHH9的胞吞轉

送，然而IgA之存在對於四種其他VHH結合體VHH2、VHH6、VHH11、及VHH12具有負面效應。

6.5.實例5：域級表位定位

【0411】為了進行VHH之域級表位定位，七種HIS標記hpIgR建構體(D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5)係自HEK293細胞表現並純化(使用固定化金屬離子親和力層析法)，各者編碼hpIgR ECD之一或兩個域。兩種建構體(D4及D3-D4)顯示不良表現及純化，且並未用於表位定位檢定。藉由電致化學發光方法，測試VHH-mFc分子與固定化pIgR建構體的結合。來自結合檢定的結果係以熱圖顯示於圖2中。

【0412】pIgR結合體對埋藏表位的辨識係執行如下。使用兩種不同偵測抗體(抗Fc抗體及抗VHH抗體)，藉由電致化學發光測量VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加(>50倍)係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。如圖35所示，四種分子(VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6)辨識出pIgR上的埋藏表位。如圖36A至圖36B所示，VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表位，且具體而言，雖然針對VHH2並未觀察到EC_{50}的差異(兩種偵測抗體皆為4 nM)，但VHH3顯示EC_{50}因抗VHH偵測而增加54倍。此等實驗共同指示，VHH2與VHH3以不同方式(可歸因於其功能上的差異)辨識域1。

【0413】表位定位顯示，VHH2、VHH6、及VHH12分別結合hpIgR域1、2、及5，而VHH9及VHH11結合至hpIgR域4-5。為了測試VHH結合區是否辨識出hpIgR上的埋藏表位，將使用兩種不同偵測抗體(抗Fc抗體及抗VHH抗體)的電致化學發光方法，用於產生反映VHH-單Fc分子與hpIgR-ECD蛋白結合的EC_{50}值。歸因於抗VHH偵測的EC_{50}增加

(>50倍)係用於作為判定VHH是否辨識pIgR上埋藏表位的量度。結果係顯示於表2及圖29中。

[表2]

VHH#	抗Fc EC_{50} (nM)	抗VHH EC_{50} (nM)	EC_{50}的倍數變化	埋藏表位？
VHH2	4.2	4.0	1.0	否
VHH3	0.5	28.6	54	是
VHH4	1.1	206.0	180	是
VHH5	0.3	178.5	592	是
VHH6	3.9	4187.0	1063	是
VHH7	12.4	31.1	2.5	否
VHH9	0.4	0.8	1.8	否
VHH10	17.6	43.9	2.5	否
VHH11	0.3	0.8	3.2	否
VHH12	0.5	0.2	0.4	否

【0414】表2的結果指示，四種分子(VHH3、VHH4、VHH5、及VHH6)辨識出pIgR上的埋藏表位。為了進行域級表位定位，七種HIS標記pIgR外域建構體(D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5)係成功地自HEK293細胞表現並純化(使用固定化金屬離子親和力層析法)。D1、D2、D3、D5、D1-D2、D2-D3、及D4-D5之序列包含SEQ ID NO: 216至222中者。

【0415】VHH-單Fc分子與固定化pIgR建構體的結合係以熱圖彙總於圖2中。簡言之，VHH2及VHH3之表位主要含在hpIgR域1 (D1)內，而VHH4及VHH6之表位主要含在hpIgR域2 (D2)內。如圖32A所示，D1對於IgA結合至hpIgR而言是必要的。其他六種VHH分子之表位主要含在hpIgR域4-5 (D4-D5)內。此外，由Bonner *et al.*, Mucosal Immunol., 2:74-84 (2009)進行的溶液x光散射研究意味著，經過與dIgA的交互作用

後，pIgR呈現延伸構形，其中域1與一個Fcα次單元之Cα2域交互作用，且域5結合相對Fcα次單元之相同側上之Cα2次單元(圖32B)。

【0416】 接下來，針對八種VHH-單Fc分子(其展示<100 nM之與hpIgR結合的KD值)進行競爭結合檢定。首先，為了測試IgA對於hpIgR-VHH結合的影響，藉由生物層干涉術，於dIgA2不存在及存在下，測量全長hpIgR ECD與固定化VHH-單Fc分子結合的KD值(圖3A)。總而言之，VHH顯示與hpIgR ECD結合的親和力因dIgA存在而減少1.3至3.3倍。預結合之IgA對於VHH與pIgR之結合具有微小負面效應，其可能歸因於由結合dIgA或hpIgR ECD構形重排產生的空間障礙。其次，為了測試VHH對於dIgA2結合至hpIgR的效應，在VHH-單Fc分子存在下及不存在下，測量重組二聚體IgA2建構體與hpIgR外域結合的K_D值。三種分子(VHH2、VHH3、及VHH5)對於IgA結合至pIgR具有負面效應，而其他VHH分子展示對於IgA結合至pIgR的微小正面效應，如圖3B所示。

6.6.實例6：VHH/IgA競爭研究(結合及胞吞轉送)

【0417】 比較VHH2(上述胞吞轉送陽性域1結合體)與VHH3(胞吞轉送陰性域1結合體)之間的結合差異。VHH3的結合較VHH2強。為了測試hpIgR域1 CDR對於VHH2及VHH3結合的重要性，將人類pIgR之各域1 CDR換為硬骨魚pIgR之各別域1 CDR，以製造三種新的經CDR交換之hpIgR域1建構體以用於結合研究。(全長hpIgR ECD係購自R&D Systems。)五種建構體(D1-D2、D1、D1_tCDR1、D1_tCDR2、D1_tCDR3)係自HEK293細胞表現並純化(使用固定化金屬離子親和力層析法)。三種hpIgR域1 CDR突變體(D1_tCDR1、D1_tCDR2、D1_tCDR3)在hpIgR域1架構上含有各別硬骨魚CDR。將HIS標記pIgR建構體固定化

於抗HIS生物感測器上，並藉由生物層干涉術測量VHH-單Fc分子與pIgR建構體的結合。數據係顯示於表3及圖33A至圖33D中。

[表3]

pIgR	VHH2 K_D (nM)	K_D的倍數變化	VHH3 K_D (nM)	K_D的倍數變化
hpIgR_ECD	22	1	10	1
hpIgR_D1-D2	23	1	13.3	1.3
hpIgR_D1	15.5	0.7	7.7	0.8
hpIgR_D1_tCDR1	21.3	1	77	7.7
hpIgR_D1_tCDR2	無結合	無結合	無結合	無結合
hpIgR_D1_tCDR3	14.9	0.7	7.5	0.8

【0418】 在表3中，兩種VHH-單Fc分子(VHH2及VHH3)與六種HIS標記pIgR建構體結合的K_D值。VHH2及VHH3對hpIgR域1之CDR2及CDR3顯示類似的結合概況，而對hpIgR域1之CDR1具有不同結合概況。VHH2及VHH3的性質係彙總於圖31中。圖34之數據顯示，VHH2與VHH3彼此競爭結合至hpIgR。

【0419】 競爭結合檢定顯示，IgA對於VHH分子與pIgR的結合具有負面效應，其可能歸因於二聚體IgA與VHH之間的大小差異所產生的空間障礙。數據係顯示於圖28A至圖28D中。由於hpIgR域1對於IgA結合而言是必要的，僅VHH2(域1結合體)對於IgA結合至hpIgR具有負面效應並顯示與IgA直接競爭。

【0420】 VHH2及VHH3對hpIgR域1之CDR2及CDR3顯示類似的結合概況，而對hpIgR域1之CDR1顯示不同結合概況。此指示，VHH2及VHH3於域1上之部分表位有重疊，而因此彼此競爭結合至hpIgR。此外，競爭檢定意味著，相對於VHH2，VHH3結合至域1上更為隱藏的表位(表2)。有趣的是，相對於VHH2或無VHH，經VHH3處理的EpiAirway組織

模型保留更多pIgR於底側上皮中(圖5)。考慮到在hpIgR的非活性至活性轉變上，域1扮演至關重要的界面及角色，此等結果意味著，VHH3結合可使pIgR平衡向非活性構形偏移。如圖25所示，五個Ig樣胞外域係配置為三角形，其中在配體結合域D1與D5之間具有界面。在配體結合後，D1-D5界面斷裂。圖26顯示受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構。

【0421】 經測試VHH分子性質的彙總係顯示於下表4中。

[表4]

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合？	埋藏表位？	pIgR表位域	IgA直接競爭？	胞吞轉送(增加倍數)
VHH2	64.1	21	6.3	是	否	1	是	34.2
VHH3	75.9	5	6.4	是	是	1	是	2.6
VHH4	61.5	22	32.9	否	是	2	否	12.6
VHH5	76.4	11	4.3	否	是	4-5	是	6.9
VHH6	69.3	27	11.5	否	是	2	否	30.7
VHH7	55.3	521	36.4	否	否	4-5	否	1.3
VHH9	70.3	4	1.5	否	否	4-5	否	22.4
VHH10	53.9	256	20.4	否	否	4-5	否	5.0
VHH11	69.2	19	1.5	否	否	4-5	否	32.0
VHH12	61.5	34	4.6	否	否	5	否	38.6

【0422】 上述實例顯示由生物物理及功能性檢定進行的結合hpIgR之VHH分子的產生、篩選、及表徵。VHH分子顯示不同程度的親和力、物種交叉反應性、生物物理特性、表位多樣性、IgA競爭概況、及胞吞轉送活性(在人類肺組織模型中)。

6.7.實例7：額外胞吞轉送檢定

【0423】 如實例3所述之表現hpIgR之MDCK細胞係相關上皮模型系統，且係用於檢定VHH-單Fc分子的正向及反向胞吞轉送活性。

【0424】 將表現hpIgR之MDCK細胞在37℃下以5% CO_2於含有10% FBS的DMEM中培養。為了製備此類細胞之單層(MDCK-hpIgR單層)，將5 × 10^5個細胞接種於經纖連蛋白素及膠原蛋白處理的Transwell™可滲透載體(Costar)(含有0.4 μm聚酯膜過濾器)。接著，將細胞培養3天，進行血清饑餓2小時，並補充含有1% FBS之DMEM(檢定培養基)。底側及頂端腔室分別含有1.5 ml及0.5 ml的檢定培養基。

【0425】 為了測試跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的正向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至底側腔室，並在添加VHH-單Fc分子後不同時間點(0、4、8、12、24、36、及48小時)，自底側及頂端腔室收集100 μl的培養基。

【0426】 為了測試跨MDCK-hpIgR單層之VHH-單Fc分子的反向胞吞轉送活性，將20 μg的測試或對照VHH-單Fc分子添加至頂端腔室，並在添加VHH-單Fc後不同時間點(0、4、8、12、24、36、及48小時)，自底側及頂端腔室收集100 μl的培養基。

【0427】 將存在於底側及頂端培養基的VHH-單Fc量，藉由電致化學發光方法定量。將鏈黴親和素MSD盤在RT下以1000 rpm用生物素化抗VHH抗體(2 μg/ml於PBS中)塗佈1小時，用PBT洗滌3X，在RT下與阻斷緩衝液培養1小時，在RT下以1000 rpm與含有VHH-單Fc之培養基/黏液(於不同稀釋條件下)培養1小時，用PBT洗滌3X，在RT下以1000 rpm與釕化抗人類Fc抗體(2 μg/ml於PBS中)培養1小時，用PBT洗滌3X，並使用MSD成像器於40 ul讀取緩衝液中讀取盤。在Prism (Graphpad)中將ECLU值相對於VHH-單Fc標準曲線作圖，以計算底側及頂端腔室中的VHH量。

【0428】 正向及反向胞吞轉送檢定的結果係顯示於圖37A、圖

37B、圖38A、圖38B、圖39A、及圖39B中。

【0429】 經測試VHH分子性質的彙總係顯示於下表5中。

[表5]

VHH	T_m (℃)	K_D (nM)	EC_{50} (nM)	mpIgR結合？	pIgR表位域	IgA直接競爭？	正向胞吞轉送(增加倍數)	反向胞吞轉送(增加倍數)
VHH2	64.1	21	6.3	是	1	是	21.0	5.7
VHH3	75.9	5	6.4	是	1	是	1.0	1.0
VHH4	61.5	22	32.9	否	2	否	15.1	8.0
VHH5	76.4	11	4.3	否	4-5	是	8.9	2.1
VHH6	69.3	27	11.5	否	2	否	25.6	14.6
VHH7	55.3	521	36.4	否	4-5	否	1.9	3.3
VHH9	70.3	4	1.5	否	4-5	否	24.2	6.6
VHH10	53.9	256	20.4	否	4-5	否	1.3	3.4
VHH11	69.2	19	1.5	否	4-5	否	24.2	10.3
VHH12	61.5	34	4.6	否	5	否	29.5	11.7

【0430】 本文所述的所有專利、已公開申請案和參考文獻的教示該等文獻全文以引用的方式併入本文中。

【0431】 儘管已具體顯示並描述例示實施例，但所屬技術領域中具有通常知識者將理解可於其中進行形式及細節之各種改變而不脫離由隨附申請專利範圍所涵蓋的本實施例範疇。

【0432】 根據前述，將理解的是，雖然本文中已針對說明之目的而描述特定實施例，但可在不偏離本文所提供之精神及範疇的情況下製成各種修改。以上所有參考文獻之全文係以引用方式併入本文中。

序列表

SEQ ID NO: 1 – VHH1及VHH2 CDR1 (Kabat)
SYRMG

SEQ ID NO: 2 – VHH3 CDR1 (Kabat)
INVMG

SEQ ID NO: 3 – VHH4 CDR1 (Kabat)
SNAMG

SEQ ID NO: 4 – VHH5 CDR1 (Kabat)
SYAMG

SEQ ID NO: 5 – VHH6 CDR1 (Kabat)
SDAMG

SEQ ID NO: 6 – VHH7 CDR1 (Kabat)
INVMG

SEQ ID NO: 7 – VHH9 CDR1 (Kabat)
TYRMG

SEQ ID NO: 8 – VHH10 CDR1 (Kabat)
RYAMG

SEQ ID NO: 9 – VHH12 CDR1 (Kabat)
FNTYAMG

SEQ ID NO: 10 – VHH1及VHH2 CDR1 (Chothia)
GLTFSSY

SEQ ID NO: 11 – VHH3 CDR1 (Chothia)
GSIFSIN

SEQ ID NO: 12 – VHH4 CDR1 (Chothia)
GTSVSSN

SEQ ID NO: 13 – VHH5 CDR1 (Chothia)
GRTFSSY

SEQ ID NO: 14 – VHH6 CDR1 (Chothia)
GSSVSSD

SEQ ID NO: 15 – VHH7 CDR1 (Chothia)
RSIGSIN

SEQ ID NO: 16 – VHH9 CDR1 (Chothia)
GRTFSTY

SEQ ID NO: 17 – VHH10 CDR1 (Chothia)
GFTFTRY

SEQ ID NO: 18 – VHH11 CDR1 (Chothia)
GRTFTTY

SEQ ID NO: 19 – VHH12 CDR1 (Chothia)
GRTLSFNTY

SEQ ID NO: 20 – VHH1及VHH2 CDR1 (IMGT)
GLTFSSYR

SEQ ID NO: 21 – VHH3 CDR1 (IMGT)
GSIFSINV

SEQ ID NO: 22 – VHH4 CDR1 (IMGT)
GTSVSSNA

SEQ ID NO: 23 – VHH5 CDR1 (IMGT)
GRTFSSYA

SEQ ID NO: 24 – VHH6 CDR1 (IMGT)
GSSVSSDA

SEQ ID NO: 25 – VHH7 CDR1 (IMGT)
RSIGSINV

SEQ ID NO: 26 – VHH9 CDR1 (IMGT)
GRTFSTYR

SEQ ID NO: 27 – VHH10 CDR1 (IMGT)
GFTFTRYA

SEQ ID NO: 28 – VHH11 CDR1 (IMGT)
GRTFTTYR

SEQ ID NO: 29 – VHH12 CDR1 (IMGT)
GRTLSFNTYA

SEQ ID NO: 30 – VHH1及VHH2 CDR2 (Kabat)
AIDWNGRGTYYRYYADSVKG

SEQ ID NO: 31 – VHH3 CDR2 (Kabat)
RINGGGITHYAESVKG

SEQ ID NO: 32 – VHH4 CDR2 (Kabat)
FIDRIATTTIATSVKG

SEQ ID NO: 33 – VHH5 CDR2 (Kabat)
AITWNGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 34 – VHH6 CDR2 (Kabat)
FISGGGTTTYADSVKG

SEQ ID NO: 35 – VHH7 CDR2 (Kabat)

RITGGGSTHYAESVKG

SEQ ID NO: 36 – VHH9 CDR2 (Kabat)

AISWSGGSTTYADPVKG

SEQ ID NO: 37 – VHH10 CDR2 (Kabat)

AISWSGSSAGYGDSVKG

SEQ ID NO: 38 – VHH11 CDR2 (Kabat)

AIRWSGGRTLYADSVKG

SEQ ID NO: 39 – VHH12 CDR2 (Kabat)

SITWNGGSTSYADSVKG

SEQ ID NO: 40 – VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia)

DWNGRGTYY

SEQ ID NO: 41 – VHH3 CDR2 (Chothia)

NGGGI

SEQ ID NO: 42 – VHH4 CDR2 (Chothia)

DRIAT

SEQ ID NO: 43 – VHH5 CDR2 (Chothia)

TWNGGT

SEQ ID NO: 44 – VHH6 CDR2 (Chothia)

SGGGT

SEQ ID NO: 45 – VHH7 CDR2 (Chothia)

TGGGS

SEQ ID NO: 46 – VHH9 CDR2 (Chothia)

SWSGGS

SEQ ID NO: 47 – VHH10 CDR2 (Chothia)
SWSGSS

SEQ ID NO: 48 – VHH11 CDR2 (Chothia)
RWSGGR

SEQ ID NO: 49 – VHH12 CDR2 (Chothia)
TWNGGS

SEQ ID NO: 50 – VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT)
IDWNGRGTYY

SEQ ID NO: 51 – VHH3 CDR2 (IMGT)
INGGGIT

SEQ ID NO: 52 – VHH4 CDR2 (IMGT)
IDRIATT

SEQ ID NO: 53 – VHH5 CDR2 (IMGT)
ITWNGGTT

SEQ ID NO: 54 – VHH6 CDR2 (IMGT)
ISGGGTT

SEQ ID NO: 55 – VHH7 CDR2 (IMGT)
ITGGGST

SEQ ID NO: 56 – VHH9 CDR2 (IMGT)
ISWSGGST

SEQ ID NO: 57 – VHH10 CDR2 (IMGT)
ISWSGSSA

SEQ ID NO: 58 – VHH11 CDR2 (IMGT)
IRWSGGRT

SEQ ID NO: 59 – VHH12 CDR2 (IMGT)
ITWNGGST

SEQ ID NO: 60 – VHH1 CDR3 (Kabat)
GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 61 – VHH2 CDR3 (Kabat)
TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 62 – VHH3 CDR3 (Kabat)
DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 63 – VHH4 CDR3 (Kabat)
PLTAR

SEQ ID NO: 64 – VHH5 CDR3 (Kabat)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 65 – VHH6 CDR3 (Kabat)
PLTSR

SEQ ID NO: 66 – VHH7 CDR3 (Kabat)
MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 67 – VHH9 CDR3 (Kabat)
DQRGY

SEQ ID NO: 68 – VHH10 CDR3 (Kabat)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 69 – VHH11 CDR3 (Kabat)
DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 70 – VHH12 CDR3 (Kabat)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 71 – VHH1 CDR3 (Chothia)
GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 72 – VHH2 CDR3 (Chothia)
TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 73 – VHH3 CDR3 (Chothia)
DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 74 – VHH4 CDR3 (Chothia)
PLTAR

SEQ ID NO: 75 – VHH5 CDR3 (Chothia)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 76 – VHH6 CDR3 (Chothia)
PLTSR

SEQ ID NO: 77 – VHH7 CDR3 (Chothia)
MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 78 – VHH9 CDR3 (Chothia)
DQRGY

SEQ ID NO: 79 – VHH10 CDR3 (Chothia)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 80 – VHH11 CDR3 (Chothia)
DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 81 – VHH12 CDR3 (Chothia)
ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 82 – VHH1 CDR3 (IMGT)

CAAGSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 83 – VHH2 CDR3 (IMGT)

CAATTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 84 – VHH3 CDR3 (IMGT)

KADVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 85 – VHH4 CDR3 (IMGT)

NHPLTAR

SEQ ID NO: 86 – VHH5 CDR3 (IMGT)

AADPFNQGY

SEQ ID NO: 87 – VHH6 CDR3 (IMGT)

NHPLTSR

SEQ ID NO: 88 – VHH7 CDR3 (IMGT)

ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 89 – VHH9 CDR3 (IMGT)

NDQRGY

SEQ ID NO: 90 – VHH10 CDR3 (IMGT)

AADPFNQGY

SEQ ID NO: 91 – VHH11 CDR3 (IMGT)

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 92 – VHH12 CDR3 (IMGT)

AAARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 93 – VHH1 – VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAI

DWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
GSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 94 – VHH2 – VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAI
DWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
TTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 95 – VHH3 – VH胺基酸序列

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARIN
GGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSS
GYVETYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 96 – VHH4 – VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGF
IDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTAR
WGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 97 – VHH5 – VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAI
TWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPF
NQGYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 98 – VHH6 – VH胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAF
ISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSR
WGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 99 – VHH7 – VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARI
TGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPII
TAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 100 – VHH9 – VH胺基酸序列

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAI

SWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGY
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 101 – VHH10 – VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAI
SWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFN
QGYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 102 – VHH11 – VH胺基酸序列

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAI
RWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLA
EYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 103 – VHH12 – VH胺基酸序列

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVA
SITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAAR
YYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 104 – VHH1-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAI
DWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
GSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKS
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 105 – VHH2-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAI
DWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
TTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSP
KSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWE

SNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 106 – VHH3-連接子-單Fc蛋白

QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARIN
GGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSS
GYVETYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

SEQ ID NO: 107 – VHH4-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGF
IDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCXHPXTAR
WGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLD
SDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 108 – VHH5-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAI
TWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPF
NQGYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

SEQ ID NO: 109 – VHH6-連接子-單Fc蛋白

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAF
ISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSR

WGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLD
SDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 110 – VHH7-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARI
TGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPII
TAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSP
KSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 111 – VHH9-連接子-單Fc蛋白

QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAI
SWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGY
WGQGTLVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTVPVLD
SDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 112 – VHH10-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAI
SWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFN
QGYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
VPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

SEQ ID NO: 113 – VHH11-連接子-單Fc蛋白

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAI
RWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLA
EYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTES
KSPKSPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 114 – VHH12-連接子-單Fc蛋白

QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVA
SITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAAR
YYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSSEPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPKSP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 115 – IgA重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGG
ISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAYMELNSLTSEDTAVYFCARHGNYY
YYSGMDVWGQGTTVTVSSASPTSPKVFPLSLDSTPQDGNVVVACLVQGFFP
QEPLSVTWSESGQNVTARNFPPSQDASGDLYTTSSQLTLPATQCPDGKSVTC
HVKHYTNPSQDVTVPCPVPPPPPCCHPRLSLHRPALEDLLLGSEANLTCTLTG
LRDASGATFTWTPSSGKSAVQGPPERDLCGCYSVSSVLPGCAQPWNHGETFT
CTAAHPELKTPLTANITKSGNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVTLTCLARGFSP
KDVLVRWLQGSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTTFAVTSILRVAAEDWKKG
DTFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY

SEQ ID NO: 116 – IgA輕鏈

QSALTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVNWYQQFPGTAPKLLIYSND
QRPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAEYYCAAWDDSLKGAVFGGGT
QLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP

VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV
APTECS

SEQ ID NO: 117 – IgA J鏈

SRDSSASASRVAGITAQEDERIVLVDNKCKCARITSRIIRSSEDPNEDIVERNIRI
IVPLNNRENISDPTSPLRTRFVYHLSDLCKKCDPTEVELDNQIVTATQSNICDE
DSATETCYTYDRNKCYTAVVPLVYGGETKMVETALTPDACYPD

SEQ ID NO: 118 – 人類pIgR胞外域(ECD)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVS
LEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVI
DSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSN
KKNADLQVLKPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCD
VVVNTLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQ
LQEGSPIQAWQLFVNEESTIPRSPTVVKGVAGSSVAVLCPYNRKESKSIKYWC
LWEGAQNGRCPLLVDSEGWVKAQYEGRLSLLEEPGNGTFTVILNQLTSRDA
GFYWCLTNGDTLWRTTVEIKIIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFS
SYEKYWCKWNNTGCQALPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEG
WYWCGVKQGHFYGETAAVYVAVEERKAAGSRDVSLAKADAAPDEKVLDS
GFREIENKAIQDPRLFAEEKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSRHHH
HHH

SEQ ID NO: 119 – 人類pIgR胞外域1 (D1)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVS
LEVGSHHHHHH

SEQ ID NO: 120 – 人類pIgR胞外域2 (D2)

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSS
GYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKN
ADLQVLKPEPGSHHHHHH

SEQ ID NO: 121 – 人類pIgR胞外域3 (D3)

KPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVVNTLGKR

APAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQEGSPIQA
WQLFVNEESTGSHHHHHH

SEQ ID NO: 122 – 人類pIgR胞外域5 (D5)

GEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFSSYEKYWCKWNNTGCQALPSQD
EGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCGVKQGHFYGETAAVYV
AVEERGSHHHHHH

SEQ ID NO: 123 – 人類pIgR胞外域1-域2 (D1-D2)

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVS
LEVSQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVI
DSSGYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSN
KKNADLQVLKPGSHHHHHH

SEQ ID NO: 124 – 人類pIgR胞外域2-域3 (D2-D3)

SQGPGLLNDTKVYTVDLGRTVTINCPFKTENAQKRKSLYKQIGLYPVLVIDSS
GYVNPNYTGRIRLDIQGTGQLLFSVVINQLRLSDAGQYLCQAGDDSNSNKKN
ADLQVLKPEPELVYEDLRGSVTFHCALGPEVANVAKFLCRQSSGENCDVVV
NTLGKRAPAFEGRILLNPQDKDGSFSVVITGLRKEDAGRYLCGAHSDGQLQE
GSPIQAWQLFVNGSHHHHHH

SEQ ID NO: 125 – 人類pIgR胞外域4-域5 (D4-D5)

STIPRSPTVVKGVAGSSVAVLCPYNRKESKSIKYWCLWEGAQNGRCPLLVDS
EGWVKAQYEGRLSLLEEPGNGTFTVILNQLTSRDAGFYWCLTNGDTLWRTT
VEIKIIEGEPNLKVPGNVTAVLGETLKVPCHFPCKFSSYEKYWCKWNNTGCQ
ALPSQDEGPSKAFVNCDENSRLVSLTLNLVTRADEGWYWCGVKQGHFYGET
AAVYVAVEERGSHHHHHH

SEQ ID NO: 126 – D1之pIgR CDR1

GPQYASY

SEQ ID NO: 127 – D1之pIgR CDR2

DAP

SEQ ID NO: 128 – D1之pIgR CDR3

VGGVWSAD

SEQ ID NO: 129 – 小鼠pIgR胞外域(ECD)

KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTTLISSN
GYLSKEYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTSNRGLSFDVS
LEVSQVPELPSDTHVYTKDIGRNVTIECPFKRENAPSKKSLCKKTNQSCELVI
DSTEKVNPSYIGRAKLFMKGTDLTVFYVNISHLTHNDAGLYICQAGEGPSAD
KKNVDLQVLAPEPELLYKDLRSSVTFECDLGREVANEAKYLCRMNKETCDV
IINTLGKRDPDFEGRILITPKDDNGRFSVLITGLRKEDAGHYQCGAHSSGLPQE
GWPIQTWQLFVNEESTIPNRRSVVKGVTGGSVAIACPYNPKESSSLKYWCRW
EGDGNGHCPVLVGTQAQVQEEYEGRLALFDQPGNGTYTVILNQLTTEDAGF
YWCLTNGDSRWRTTIELQVAEATREPNLEVTPQNATAVLGETFTVSCHYPCK
FYSQEKYWCKWSNKGCHILPSHDEGARQSSVSCDQSSQLVSMTLNPVSKED
EGWYWCGVKQGQTYGETTAIYIAVEERTRGSSHVNPTDANARAKVALEEEV
VDSSISEKENKAIPNPGPFANEREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSS
KHHHHHH

SEQ ID NO: 130 – 鉸鏈區(AA)

EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK

SEQ ID NO: 131 – 鉸鏈區(DNA)

GAACCCAAGACACCAAAACCACAACCACAACCACAACTACAACCACAAC
CCAATCCTACAACAGAATCCAAGAGCCCCAAAA

SEQ ID NO: 132 – 人類IgG1單Fc DNA序列

AGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG
TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG
AGAACCACAGGTGTACACCAAGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGAGCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT

CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGGTGCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCAGACTCGCAAGCTATCT
CACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT
GTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 146 – 人類IgG1單Fc AA序列

SPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLSCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTVPVLDSDGSFRLASYLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 133 – 編碼VHH1的DNA序列

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCT
CTCTGAAACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCA
TGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCT
ATTGATTGGAATGGTCGTGGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATCCACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGATGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGC
AGCAGGTTCGATCGACCTTAACTGGTACGGCGGCATGGACTACTGGGGCN
ANGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 134 – 編碼VHH2的DNA序列

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCT
CTCTGAAACTCGCCTGTGCAGCACCTGGACTTACCTTCAGTTCGTATCGCA
TGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGCAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCT
ATTGATTGGAATGGTCGTGGCACATATTATCGATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATCCACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGC
AGCTACTACGGTATTAACTGACCCTAGGGTTCTTAATGAGTATGCCACAT
GGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 135 – 編碼VHH3的DNA序列

CAGTTGCAGCTCGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTC

TCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGTTAT
GGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTTGGTCGCACGT
ATTAATGGAGGTGGCATTACACACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCGATT
CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAAACCTGAGGACACAGCCGCATATTACTGTAAGGCAGATGTGTT
CGGTAGTAGCGGGTACGTAGAAACCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTC
ACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 136 – 編碼VHH4的DNA序列

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAACCTCCGTCAGTAGCAATGCC
ATGGGTTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGAGTGGGTCGGAT
TTATTGATCGTATTGCTACCACGACGATTGCAACCTCCGTGAAGGGCCGA
TTCGCCATCACCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTCCAAATGAG
CGGCCTGAAACCTGAGGACACAGCCGTCTATTACTGTAATCATCCATTGA
CCGCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 137 – 編碼VHH5的DNA序列

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGCT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTAGCTATGCCA
TGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAGTTTGTAGCAGCT
ATTACCTGGAATGGTGGTACCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGACCCA
TTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 138 – 編碼VHH6的DNA序列

GAGGTGCAGCTCGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAAGCTCCGTCAGTAGCGATGCC
ATGGGTTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAATCAGCGCGCGTGGGTCGCATT
TATTTCTGGTGGTGGTACCACAACCTATGCAGACTCCGTTAAGGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAACACCAAGAACACGGTGTATCTCCACATGAAC
AGCCTGAAACCTGAAGACACAGCCGTCTATTACTGTAATCATCCATTGAC
GTCTCGGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 139 – 編碼VHH7的DNA序列

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGGT
CTCTGAGACTCGCCTGTGTAGCCTCTAGAAGCATCGGCAGTATCAATGTT
ATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAGCAGCGCGACTTGGTCGCAC
GTATTACTGGAGGTGGCAGTACACACTACGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGGAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGTCAATGGTA
AACCCTATCATTACGGCTTGGGGTACGATTGGTGTGCGCGAGATTCCCGA
CTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 140 – 編碼VHH10的DNA序列

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCACCCGCTATGCCA
TGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGATCGTTTGTAGCAGCT
ATTAGCTGGAGTGGTAGTAGCGCAGGCTATGGAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG
AACAGTCTAAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGACCC
ATTCAACCAAGGCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 141 – 編碼VHH11的DNA序列

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGGCT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCACTACCTATCGCA
TGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGAGAGTTTGTAGCAGCT
ATTCGCTGGAGTGGTGGTCGCACATTGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACAGCGTATCTGCAAATGA
ACAACCTGAGACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGATCTA
GCCGAGTATAGTGGTACTTACTCCAGCCCTGCGGACTCCCCCGCTGGGTA
TGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 142 – 編碼VHH12的DNA序列

CAGGTGCAGCTGGTCGAAACTGGGGGAGGATTGGTGCAGGCTGGGGACT
CTCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACGCACCCTCAGCTTCAACACCT
ATGCCATGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAGCGTGAATTTGTA
GCCTCTATTACCTGGAATGGTGGAAGCACAAGCTACGCAGACTCCGTGAA
GGGCCGATTCACCATCACCAGAGACAACGCCAAGAACACGGCTACTCTG

CGAATGAATAGCCTGCAGCCCGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAGC
AGCCCGATACTATGTGAGTGGTACTTACTTCCCCGCGAATTACTGGGGCC
AGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO: 143 – 人類**pIgR**之例示性莖部序列
EKAVADTRDQADGSRASVDSGSSEEQGGSSR

SEQ ID NO: 144 – 小鼠**pIgR**之例示性莖部序列
EREIQNVGDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

SEQ ID NO: 145 – 小鼠**pIgR**之例示性莖部序列
EREIQNVRDQAQENRASGDAGSADGQSRSSSSK

SEQ ID NO: 147 – 例示性可撓性連接子**1**
(EAAAK)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 148 – 例示性可撓性連接子**2**
(GGGGS)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 149 – 例示性可撓性連接子**3**
(GGGS)n，其中n係1至20之整數

SEQ ID NO: 150 – 例示性鉸鏈區**1**
EPKSCDKTHTCPPCP

SEQ ID NO: 151 – 例示性鉸鏈區**2**
ERKCCVECPPCP

SEQ ID NO: 152 – 例示性鉸鏈區**3**
ELKTPLGDTTHTCPRCP$(EPKSCDTPPPCPRCP)_3$

SEQ ID NO: 153 – 例示性鉸鏈區**4**
ESKYGPPCPSCP

SEQ ID NO: 154 – **VHH1**及**VHH2 CDR1**(例示性)

GLTFSSYRMG

SEQ ID NO: 155 – VHH3 CDR1(例示性)
GSIFSINVMG

SEQ ID NO: 156 – VHH4 CDR1(例示性)
GTSVSSNAMG

SEQ ID NO: 157 – VHH5 CDR1(例示性)
GRTFSSYAMG

SEQ ID NO: 158 – VHH6 CDR1(例示性)
GSSVSSDAMG

SEQ ID NO: 159 – VHH7 CDR1(例示性)
RSIGSINVMG

SEQ ID NO: 160 – VHH9 CDR1(例示性)
GRTFSTYRMG

SEQ ID NO: 161 – VHH10 CDR1(例示性)
GFTFTRYAMG

SEQ ID NO: 162 – VHH11 CDR1(例示性)
GRTFTTYRMG

SEQ ID NO: 163 – VHH12 CDR1(例示性)
GRTLSFNTYAMG

SEQ ID NO: 164 – VHH1及VHH2 CDR1 (Contact)
SSYRMG

SEQ ID NO: 165 – VHH3 CDR1 (Contact)
SINVMG

SEQ ID NO: 166 – VHH4 CDR1 (Contact)

SSNAMG

SEQ ID NO: 167 – VHH5 CDR1 (Contact)

SSYAMG

SEQ ID NO: 168 – VHH6 CDR1 (Contact)

SSDAMG

SEQ ID NO: 169 – VHH7 CDR1 (Contact)

SINVMG

SEQ ID NO: 170 – VHH9 CDR1 (Contact)

STYRMG

SEQ ID NO: 171 – VHH10 CDR1 (Contact)

TRYAMG

SEQ ID NO: 172 – VHH11 CDR1 (Contact)

TTYRMG

SEQ ID NO: 173 – VHH12 CDR1 (Contact)

SFNTYAMG

SEQ ID NO: 174 – VHH1及VHH2 CDR1 (AbM)

GLTFSSYRMG

SEQ ID NO: 175 – VHH3 CDR1 (AbM)

GSIFSINVMG

SEQ ID NO: 176 – VHH4 CDR1 (AbM)

GTSVSSNAMG

SEQ ID NO: 177 – VHH5 CDR1 (AbM)

GRTFSSYAMG

SEQ ID NO: 178 – VHH6 CDR1 (AbM)
GSSVSSDAMG

SEQ ID NO: 179 – VHH7 CDR1 (AbM)
RSIGSINVMG

SEQ ID NO: 180 – VHH9 CDR1 (AbM)
GRTFSTYRMG

SEQ ID NO: 181 – VHH10 CDR1 (AbM)
GFTFTRYAMG

SEQ ID NO: 182 – VHH11 CDR1 (AbM)
GRTFTTYRMG

SEQ ID NO: 183 – VHH12 CDR1 (AbM)
GRTLSFNTYAMG

SEQ ID NO: 184 – VHH1及VHH2 CDR2(例示性)
AIDWNGRGTYYRYYADSVKG

SEQ ID NO: 185 – VHH3 CDR2(例示性)
RINGGGITHYAESVKG

SEQ ID NO: 186 – VHH4 CDR2(例示性)
FIDRIATTTIATSVKG

SEQ ID NO: 187 – VHH5 CDR2(例示性)
AITWNGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 188 – VHH6 CDR2(例示性)
FISGGGTTTYADSVKG

SEQ ID NO: 189 – VHH7 CDR2(例示性)

RITGGGSTHYAESVKG

SEQ ID NO: 190 – VHH9 CDR2(例示性)

AISWSGGSTTYADPVKG

SEQ ID NO: 191 – VHH10 CDR2(例示性)

AISWSGSSAGYGDSVKG

SEQ ID NO: 192 – VHH11 CDR2(例示性)

AIRWSGGRTLYADSVKG

SEQ ID NO: 193 – VHH12 CDR2(例示性)

SITWNGGSTSYADSVKG

SEQ ID NO: 194 – VHH1及VHH2 CDR2 (Contact)

FVAAIDWNGRGTYYRY

SEQ ID NO: 195 – VHH3 CDR2 (Contact)

LVARINGGGITH

SEQ ID NO: 196 – VHH4 CDR2 (Contact)

WVGFIDRIATTT

SEQ ID NO: 197 – VHH5 CDR2 (Contact)

FVAAITWNGGTTY

SEQ ID NO: 198 – VHH6 CDR2 (Contact)

WVAFISGGGTTT

SEQ ID NO: 199 – VHH7 CDR2 (Contact)

LVARITGGGSTH

SEQ ID NO: 200 – VHH9 CDR2 (Contact)

FVAAISWSGGSTT

SEQ ID NO: 201 – VHH10 CDR2 (Contact)
FVAAISWSGSSAG

SEQ ID NO: 202 – VHH11 CDR2 (Contact)
FVAAIRWSGGRTL

SEQ ID NO: 203 – VHH12 CDR2 (Contact)
FVASITWNGGSTS

SEQ ID NO: 204 – VHH1及VHH2 CDR2 (AbM)
AIDWNGRGTYYRY

SEQ ID NO: 205 – VHH3 CDR2 (AbM)
RINGGGITH

SEQ ID NO: 206 – VHH4 CDR2 (AbM)
FIDRIATTT

SEQ ID NO: 207 – VHH5 CDR2 (AbM)
AITWNGGTTY

SEQ ID NO: 208 – VHH6 CDR2 (AbM)
FISGGGTTT

SEQ ID NO: 209 – VHH7 CDR2 (AbM)
RITGGGSTH

SEQ ID NO: 210 – VHH9 CDR2 (AbM)
AISWSGGSTT

SEQ ID NO: 211 – VHH10 CDR2 (AbM)
AISWSGSSAG

SEQ ID NO: 212 – VHH11 CDR2 (AbM)
AIRWSGGRTL

SEQ ID NO: 213 – VHH12 CDR2 (AbM)
SITWNGGSTS

SEQ ID NO: 214 – VHH1 CDR3(例示性)
GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 215 – VHH2 CDR3(例示性)
TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 216 – VHH3 CDR3(例示性)
DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 217 – VHH4 CDR3(例示性)
PLTAR

SEQ ID NO: 218 – VHH5 CDR3(例示性)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 219 – VHH6 CDR3(例示性)
PLTSR

SEQ ID NO: 220 – VHH7 CDR3(例示性)
MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 221 – VHH9 CDR3(例示性)
QRGY

SEQ ID NO: 222 – VHH10 CDR3(例示性)
DPFNQGY

SEQ ID NO: 223 – VHH11 CDR3(例示性)
DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 224 – VHH12 CDR3(例示性)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 225 – VHH1 CDR3 (Contact)
AAGSIDLNWYGGMD

SEQ ID NO: 226 – VHH2 CDR3 (Contact)
AATTVLTDPRVLNEYA

SEQ ID NO: 227 – VHH3 CDR3 (Contact)
KADVFGSSGYVET

SEQ ID NO: 228 – VHH4 CDR3 (Contact)
NHPLTA

SEQ ID NO: 229 – VHH5 CDR3 (Contact)
AADPFNQG

SEQ ID NO: 230 – VHH6 CDR3 (Contact)
NHPLTS

SEQ ID NO: 231 – VHH7 CDR3 (Contact)
ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD

SEQ ID NO: 232 – VHH9 CDR3 (Contact)
NDQRG

SEQ ID NO: 233 – VHH10 CDR3 (Contact)
AADPFNQG

SEQ ID NO: 234 – VHH11 CDR3 (Contact)
AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD

SEQ ID NO: 235 – VHH12 CDR3 (Contact)
AAARYYVSGTYFPAN

SEQ ID NO: 236 – VHH1 CDR3 (AbM)

GSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 237 – VHH2 CDR3 (AbM)

TTVLTDPRVLNEYAT

SEQ ID NO: 238 – VHH3 CDR3 (AbM)

DVFGSSGYVETY

SEQ ID NO: 239 – VHH4 CDR3 (AbM)

PLTAR

SEQ ID NO: 240 – VHH5 CDR3 (AbM)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 241 – VHH6 CDR3 (AbM)

PLTSR

SEQ ID NO: 242 – VHH7 CDR3 (AbM)

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY

SEQ ID NO: 243 – VHH9 CDR3 (AbM)

QRGY

SEQ ID NO: 244 – VHH10 CDR3 (AbM)

DPFNQGY

SEQ ID NO: 245 – VHH11 CDR3 (AbM)

DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

SEQ ID NO: 246 – VHH12 CDR3 (AbM)

ARYYVSGTYFPANY

SEQ ID NO: 247 – hpIgR_073

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGF

IDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCXHPXTAR
WGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 248 – hpIgR_201

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPNSKYAMAWFRRAPGKEREFQAAI
NWSGANTYYGDSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNNLNPEDTAVYYCAADNR
AYTYHTFDYYQTDASYVYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 249 – mpIgR_349

QLQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSTSTMGWFRQAPGKEREFVAAIQ
WSSASASTYYYYADSVKGRFTISRDNARNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCANL
VFRVGALKERDDYWGQGTQVTVSS

SEQ ID NO: 250 – hpIgR_D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVS
LEVS

SEQ ID NO: 251 – mpIgR_D1

KSPIFGPQEVSSIEGDSVSITCYYPDTSVNRHTRKYWCRQGASGMCTTLISSN
GYLSKEYSGRANLINFPENNTFVINIEQLTQDDTGSYKCGLGTSNRGLSFDVS
LEVS

SEQ ID NO: 252 – 共有

KSPIFGPX_1EVX_2SIEGX_3SVSITCYYPX_4TSVNRHTRKYWCRQGAX_5GX_6CX_7TLI
SSX_8GYLSX_9X_{10}YAGRANLX_{11}NFPENX_{12}TFVINIX_{13}QLSQDDSGX_{14}YKCGLGX
$_{15}X_{16}X_{17}$RGLSFDVSLEVS

X_1係E或Q，X_2係N或S，X_3係N或D，X_4係P或D，X_5係R或S，X_6係G或M，X_7係I或T，X_8係E或N，X_9係S或K，X_{10}係K或E，X_{11}係T或I，X_{12}係G或N，X_{13}係A或E，X_{14}係R或S，X_{15}係I或T，X_{16}係N或S，X_{17}係S或N

SEQ ID NO: 253 – tpIgR_D1

RVTTVGDLAVLEGRSVMIPCHYGPQYASYVKYWCRGSVKDLCTSLVRSDAP
RGPAAAGEDKVVMFDDPVQQVFTVTMTELQKEDSGWYWCGVEVGGVWSA
DVTASLHINVIQG

SEQ ID NO: 254 – hpIgR_D1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVS
LEV

SEQ ID NO: 255 – hD1_tCDR1

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYGPQYASYRKYWCRQGARGGCITLISSEGY
VSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSL
EV

SEQ ID NO: 256 – hD1_tCDR2

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSDA
PVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGINSRGLSFDVSL
EV

SEQ ID NO: 257 – hD1_tCDR3

KSPIFGPEEVNSVEGNSVSITCYYPPTSVNRHTRKYWCRQGARGGCITLISSEG
YVSSKYAGRANLTNFPENGTFVVNIAQLSQDDSGRYKCGLGVGGVWSADLS
FDVSLEV

SEQ ID NO: 258 – VHH9 CDR1 (Kabat)

FTTYRMG

SEQ ID NO: 259 – VHH10 CDR1 (Kabat) -替代性

TYRMG

SEQ ID NO: 260 – VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGRGTY

SEQ ID NO: 261 – VHH3 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 262 – VHH4 CDR2 (Chothia) -替代性

RIA

SEQ ID NO: 263 – VHH5 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGG

SEQ ID NO: 264 – VHH6 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 265 – VHH7 CDR2 (Chothia) -替代性

GGG

SEQ ID NO: 266 – VHH9 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGG

SEQ ID NO: 267 – VHH10 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGS

SEQ ID NO: 268 – VHH11 CDR2 (Chothia) -替代性

WSGG

SEQ ID NO: 269 – VHH12 CDR2 (Chothia) -替代性

WNGG

SEQ ID NO: 270 – VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT) -替代性

IDWNGRGTYYR

SEQ ID NO: 271 – VHH9 CDR3 (Kabat) -替代性

QRGY

SEQ ID NO: 272 – VHH1 CDR3 (Chothia) -替代性

SIDLNWYGGMD

SEQ ID NO: 273 – VHH2 CDR3 (Chothia) -替代性

TVLTDPRVLNEYA

SEQ ID NO: 274 – VHH3 CDR3 (Chothia) -替代性

VFGSSGYVET

SEQ ID NO: 275 – VHH4 CDR3 (Chothia) -替代性

LTA

SEQ ID NO: 276 – VHH5 CDR3 (Chothia) -替代性

PFNQG

SEQ ID NO: 277 – VHH6 CDR3 (Chothia) -替代性

LTS

SEQ ID NO: 278 – VHH7 CDR3 (Chothia) -替代性

VNPIITAWGTIGVREIPDYD

SEQ ID NO: 279 – VHH9 CDR3 (Chothia) -替代性

RG

SEQ ID NO: 280 – VHH10 CDR3 (Chothia) -替代性

PFNQG

SEQ ID NO: 281 – VHH11 CDR3 (Chothia) -替代性

LAEYSGTYSSPADSPAGYD

SEQ ID NO: 282 – VHH12 CDR3 (Chothia) -替代性

RYYVSGTYFPAN

SEQ ID NO: 283 – VHH1 CDR3 (IMGT) -替代性

AAGSIDLNWYGGMDY

SEQ ID NO: 284 – VHH2 CDR3 (IMGT) -替代性

AATTVLTDPRVLNEYAT

【序列表】

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 用於多向生物輸送之材料及方法

<140> TW 109126108
<141> 2020-07-31

<150> 62/940,232
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,228
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,220
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,208
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,206
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,200
<151> 2019-11-25

<150> 62/940,196
<151> 2019-11-25

<150> 62/882,387
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,361
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,346
<151> 2019-08-02

<150> 62/882,291
<151> 2019-08-02

<160> 284

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (Kabat)

<400> 1
Ser Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Kabat)

<400> 2
Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Kabat)

<400> 3
Ser Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 4
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Kabat)

<400> 4
Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Kabat)

<400> 5
Ser Asp Ala Met Gly
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (Kabat)

<400> 6
Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 7

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Kabat)

<400> 7
Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Kabat)

<400> 8
Arg Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Kabat)

<400> 9
Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (Chothia)

<400> 10
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Chothia)

<400> 11
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Chothia)

<400> 12
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Chothia)

<400> 13
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Chothia)

<400> 14
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
1 5

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (Chothia)

<400> 15
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Chothia)

<400> 16
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr
1 5

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Chothia)

<400> 17
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Chothia)

<400> 18
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr

1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Chothia)

<400> 19
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR1 (IMGT)

<400> 20
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (IMGT)

<400> 21

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (IMGT)

<400> 22
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (IMGT)

<400> 23
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (IMGT)

<400> 24
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (IMGT)

<400> 25
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (IMGT)

<400> 26
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Arg
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (IMGT)

<400> 27
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (IMGT)

<400> 28
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg
1 5

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (IMGT)

<400> 29
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala
1 5 10

<210> 30
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>

<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Kabat)

<400> 30
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 31
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Kabat)

<400> 31
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Kabat)

<400> 32
Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Kabat)

<400> 33
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Kabat)

<400> 34
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Kabat)

<400> 35
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Kabat)

<400> 36
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Kabat)

<400> 37
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Kabat)

<400> 38
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Kabat)

<400> 39
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia)

<400> 40
Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr
1 5

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Chothia)

<400> 41
Asn Gly Gly Gly Ile
1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Chothia)

<400> 42
Asp Arg Ile Ala Thr
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Chothia)

<400> 43
Thr Trp Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Chothia)

<400> 44
Ser Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Chothia)

<400> 45
Thr Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Chothia)

<400> 46
Ser Trp Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Chothia)

<400> 47
Ser Trp Ser Gly Ser Ser
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Chothia)

<400> 48
Arg Trp Ser Gly Gly Arg
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Chothia)

<400> 49

Thr Trp Asn Gly Gly Ser
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT)

<400> 50
Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (IMGT)

<400> 51
Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (IMGT)

<400> 52
Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (IMGT)

<400> 53
Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (IMGT)

<400> 54
Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (IMGT)

<400> 55
Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (IMGT)

<400> 56
Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (IMGT)

<400> 57
Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>

<223> VHH11 CDR2 (IMGT)

<400> 58
Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr
1 5

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (IMGT)

<400> 59
Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 60
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Kabat)

<400> 60
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 61
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Kabat)

<400> 61
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr
1 5 10 15

<210> 62
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Kabat)

<400> 62
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Kabat)

<400> 63
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Kabat)

<400> 64
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Kabat)

<400> 65
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 66
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Kabat)

<400> 66
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 67
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Kabat)

<400> 67
Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Kabat)

<400> 68
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 69
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Kabat)

<400> 69
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 70
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Kabat)

<400> 70
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Chothia)

<400> 71
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Chothia)

<400> 72
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr

1 5 10 15

<210> 73
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Chothia)

<400> 73
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Chothia)

<400> 74
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Chothia)

<400> 75

Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Chothia)

<400> 76
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 77
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Chothia)

<400> 77
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Chothia)

<400> 78
Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Chothia)

<400> 79
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Chothia)

<400> 80
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 81
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Chothia)

<400> 81
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (IMGT)

<400> 82
Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (IMGT)

<400> 83
Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr
1 5 10 15

Ala Thr

<210> 84
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (IMGT)

<400> 84
Lys Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (IMGT)

<400> 85
Asn His Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (IMGT)

<400> 86
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr

1 5

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (IMGT)

<400> 87
Asn His Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 88
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (IMGT)

<400> 88
Ala Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val
1 5 10 15

Arg Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (IMGT)

<400> 89
Asn Asp Gln Arg Gly Tyr
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (IMGT)

<400> 90
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 91
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (IMGT)

<400> 91
Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
1 5 10 15

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (IMGT)

<400> 92
Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 93
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH1 - VH胺基酸序列

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH2 - VH胺基酸序列

<400> 94
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn
100 105 110

Glu Tyr Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH3 - VH胺基酸序列

<400> 95
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH4 - VH胺基酸序列

<400> 96

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		

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

Gly	Phe	Ile	Asp	Arg	Ile	Ala	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Thr	Ser	Val	Lys
	50					55					60				

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

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

His	Pro	Leu	Thr	Ala	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser
			100					105					110		

Ser

<210> 97
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH5 - VH胺基酸序列

<400> 97
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH6 - VH胺基酸序列

<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Ala Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

His Pro Leu Thr Ser Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 99
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH7 - VH胺基酸序列

<400> 99
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg
100 105 110

Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 100
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH9 - VH胺基酸序列

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

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

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val
50 55 60

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

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

Asn Asp Gln Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 101
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH10 - VH胺基酸序列

<400> 101
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH11 - VH胺基酸序列

<400> 102
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
100 105 110

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 103
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH12 - VH胺基酸序列

<400> 103
Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

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

Thr Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu
35 40 45

Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala
100 105 110

Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 104
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH1-連接子-單Fc蛋白

<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys
115 120 125

Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro
130 135 140

Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
145 150 155 160

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
165 170 175

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
180 185 190

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
195 200 205

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
210 215 220

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
225 230 235 240

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
245 250 255

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
260 265 270

Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
275 280 285

Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
290 295 300

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro
305 310 315 320

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val
325 330 335

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
340 345 350

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
355 360 365

Pro Gly Lys
370

<210> 105
<211> 373
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH2-連接子-單Fc蛋白

<400> 105
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ala Cys Ala Ala Pro Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala
50 55 60

Asp Ser Val Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn
100 105 110

Glu Tyr Ala Thr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu
115 120 125

Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro
130 135 140

Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu
145 150 155 160

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
165 170 175

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
180 185 190

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
195 200 205

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
210 215 220

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
225 230 235 240

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
245 250 255

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
260 265 270

Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
275 280 285

Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
290 295 300

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
305 310 315 320

Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu
325 330 335

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
340 345 350

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
355 360 365

Leu Ser Pro Gly Lys
370

<210> 106
<211> 366
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH3-連接子-單Fc蛋白

<400> 106
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn
20 25 30

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

Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln
115 120 125

Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys
130 135 140

Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
180 185 190

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

210 215 220

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro
260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val
275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
290 295 300

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp
305 310 315 320

Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
325 330 335

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
340 345 350

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360 365

<210> 107
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH4-連接子-單Fc蛋白

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> 任何胺基酸

<400> 107

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Thr	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		

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

Gly	Phe	Ile	Asp	Arg	Ile	Ala	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Thr	Ser	Val	Lys
	50					55					60				

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

Gln	Met	Ser	Gly	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Xaa
				85				90					95		

His	Pro	Xaa	Thr	Ala	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser
			100					105					110		

Ser	Glu	Pro	Lys	Thr	Pro	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Leu	Gln	Pro
		115					120					125			

Gln	Pro	Asn	Pro	Thr	Thr	Glu	Ser	Lys	Ser	Pro	Lys	Ser	Pro	Ala	Pro
	130					135					140				

Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys

145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser
305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 108
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH5-連接子-單Fc蛋白

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln
115 120 125

Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser
130 135 140

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu
260 265 270

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg
305 310 315 320

Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 109
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH6-連接子-單Fc蛋白

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Ala Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

His Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

His Pro Leu Thr Ser Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro
115 120 125

Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser

305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 110
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH7-連接子-單Fc蛋白

<400> 110
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn
20 25 30

Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg
100 105 110

Glu Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln
130 135 140

Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
305 310 315 320

Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala
325 330 335

Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 111
<211> 359
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH9-連接子-單Fc蛋白

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val

50 55 60

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

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

Asn Asp Gln Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro
115 120 125

Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala Pro
130 135 140

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
145 150 155 160

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
165 170 175

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
180 185 190

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
195 200 205

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
210 215 220

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
225 230 235 240

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
245 250 255

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
260 265 270

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
275 280 285

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
290 295 300

Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser
305 310 315 320

Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
325 330 335

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
340 345 350

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355

<210> 112
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH10-連接子-單Fc蛋白

<400> 112
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln
115 120 125

Leu Gln Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser
130 135 140

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu
260 265 270

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg
305 310 315 320

Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 113
<211> 376
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH11-連接子-單Fc蛋白

<400> 113
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
100 105 110

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln
130 135 140

Pro Gln Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys Ser Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
305 310 315 320

Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala
325 330 335

Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 114
<211> 371
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> VHH12-連接子-單Fc蛋白

<400> 114

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Asp
1				5				10					15		

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

Thr	Tyr	Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu
		35					40					45			

Phe	Val	Ala	Ser	Ile	Thr	Trp	Asn	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Ala	Asp
	50					55					60				

Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr
65					70					75					80

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

Tyr	Cys	Ala	Ala	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Val	Ser	Gly	Thr	Tyr	Phe	Pro	Ala
			100					105					110		

Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Pro	Lys
		115					120					125			

Thr	Pro	Lys	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Leu	Gln	Pro	Gln	Pro	Asn	Pro
	130					135					140				

Thr	Thr	Glu	Ser	Lys	Ser	Pro	Lys	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
145					150					155					160

Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				165					170					175	

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
180 185 190

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
195 200 205

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
210 215 220

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
225 230 235 240

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
245 250 255

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
260 265 270

Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
275 280 285

Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
290 295 300

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro
305 310 315 320

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val
325 330 335

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
340 345 350

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
355 360 365

Pro Gly Lys
370

<210> 115
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> IgA重鏈

<400> 115

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Tyr
		20					25						30		

Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Met
		35					40						45		

Gly	Gly	Ile	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Thr	Ala	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Ile	Phe	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

Met	Glu	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	

Ala	Arg	His	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		

Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys
		115					120					125			

Val	Phe	Pro	Leu	Ser	Leu	Asp	Ser	Thr	Pro	Gln	Asp	Gly	Asn	Val	Val
	130					135					140				

Val Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val
145 150 155 160

Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Asn Val Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr
180 185 190

Leu Pro Ala Thr Gln Cys Pro Asp Gly Lys Ser Val Thr Cys His Val
195 200 205

Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp Val Thr Val Pro Cys Pro Val
210 215 220

Pro Pro Pro Pro Pro Cys Cys His Pro Arg Leu Ser Leu His Arg Pro
225 230 235 240

Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn Leu Thr Cys Thr
245 250 255

Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Ala Thr Phe Thr Trp Thr Pro
260 265 270

Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu Arg Asp Leu Cys
275 280 285

Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys Ala Gln Pro Trp
290 295 300

Asn His Gly Glu Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala His Pro Glu Leu Lys
305 310 315 320

Thr Pro Leu Thr Ala Asn Ile Thr Lys Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro
325 330 335

Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu

340 345 350

Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser Pro Lys Asp Val
355 360 365

Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr
370 375 380

Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly Thr Thr Thr Phe
385 390 395 400

Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp Trp Lys Lys Gly
405 410 415

Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu Pro Leu Ala Phe
420 425 430

Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn
435 440 445

Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr
450 455 460

<210> 116
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> IgA輕鏈

<400> 116
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ala Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg
20 25 30

Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Val Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 117
<211> 153
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> IgA J鏈

<400> 117

Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Arg	Val	Ala	Gly	Ile	Thr	Ala
1				5				10					15		

Gln	Glu	Asp	Glu	Arg	Ile	Val	Leu	Val	Asp	Asn	Lys	Cys	Lys	Cys	Ala
		20					25					30			

Arg	Ile	Thr	Ser	Arg	Ile	Ile	Arg	Ser	Ser	Glu	Asp	Pro	Asn	Glu	Asp
		35					40					45			

Ile	Val	Glu	Arg	Asn	Ile	Arg	Ile	Ile	Val	Pro	Leu	Asn	Asn	Arg	Glu
	50					55					60				

Asn	Ile	Ser	Asp	Pro	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	Thr	Arg	Phe	Val	Tyr	His
65					70					75					80

Leu	Ser	Asp	Leu	Cys	Lys	Lys	Cys	Asp	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Leu	Asp
				85				90					95		

Asn	Gln	Ile	Val	Thr	Ala	Thr	Gln	Ser	Asn	Ile	Cys	Asp	Glu	Asp	Ser
			100				105					110			

Ala	Thr	Glu	Thr	Cys	Tyr	Thr	Tyr	Asp	Arg	Asn	Lys	Cys	Tyr	Thr	Ala
		115					120					125			

Val	Val	Pro	Leu	Val	Tyr	Gly	Gly	Glu	Thr	Lys	Met	Val	Glu	Thr	Ala
	130					135					140				

Leu	Thr	Pro	Asp	Ala	Cys	Tyr	Pro	Asp

145 150

<210> 118
<211> 626
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域(ECD)

<400> 118

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
1				5				10					15		

Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Ser	Val	Asn	Arg	His
		20					25					30			

Thr	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Arg	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Ile	Thr
	35					40					45				

Leu	Ile	Ser	Ser	Glu	Gly	Tyr	Val	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Gly	Arg	Ala
50					55					60					

Asn	Leu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Phe	Val	Val	Asn	Ile	Ala
65					70					75					80

Gln	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Gly	Ile
				85					90					95	

Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Leu	Glu	Val	Ser	Gln	Gly
			100					105					110		

Pro	Gly	Leu	Leu	Asn	Asp	Thr	Lys	Val	Tyr	Thr	Val	Asp	Leu	Gly	Arg
	115					120					125				

Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Pro	Phe	Lys	Thr	Glu	Asn	Ala	Gln	Lys	Arg
	130					135					140				

Lys	Ser	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Gly	Leu	Tyr	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Asp
145					150					155					160

Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg Leu Asp
165 170 175

Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile Asn Gln Leu
180 185 190

Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly Asp Asp Ser
195 200 205

Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys Pro Glu Pro
210 215 220

Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr Phe His Cys Ala
225 230 235 240

Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu Cys Arg Gln Ser
245 250 255

Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu Gly Lys Arg Ala
260 265 270

Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln Asp Lys Asp Gly
275 280 285

Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp Ala Gly Arg
290 295 300

Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln Glu Gly Ser Pro
305 310 315 320

Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile Pro Arg
325 330 335

Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Ser Ser Val Ala Val Leu
340 345 350

Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile Lys Tyr Trp Cys Leu
355 360 365

Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu Leu Val Asp Ser Glu
370 375 380

Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu Ser Leu Leu Glu Glu
385 390 395 400

Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Ser Arg
405 410 415

Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Thr Leu Trp Arg
420 425 430

Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val
435 440 445

Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys
450 455 460

His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp
465 470 475 480

Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser
485 490 495

Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr
500 505 510

Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val
515 520 525

Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala Val Tyr Val Ala Val
530 535 540

Glu Glu Arg Lys Ala Ala Gly Ser Arg Asp Val Ser Leu Ala Lys Ala
545 550 555 560

Asp Ala Ala Pro Asp Glu Lys Val Leu Asp Ser Gly Phe Arg Glu Ile
565 570 575

Glu Asn Lys Ala Ile Gln Asp Pro Arg Leu Phe Ala Glu Glu Lys Ala
580 585 590

Val Ala Asp Thr Arg Asp Gln Ala Asp Gly Ser Arg Ala Ser Val Asp
595 600 605

Ser Gly Ser Ser Glu Glu Gln Gly Gly Ser Ser Arg His His His His
610 615 620

His His
625

<210> 119
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域1 (D1)

<400> 119
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Gly Ser His
100 105 110

His His His His His
115

<210> 120
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域2 (D2)

<400> 120
Ser Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp
1 5 10 15

Leu Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu
35 40 45

Val Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile
50 55 60

Arg Leu Asp Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile
65 70 75 80

Asn Gln Leu Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly
85 90 95

Asp Asp Ser Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys
100 105 110

Pro Glu Pro Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域3 (D3)

<400> 121
Lys Pro Glu Pro Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr
1 5 10 15

Phe His Cys Ala Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu
20 25 30

Cys Arg Gln Ser Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu
35 40 45

Gly Lys Arg Ala Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln
50 55 60

Asp Lys Asp Gly Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu
65 70 75 80

Asp Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln
85 90 95

Glu Gly Ser Pro Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser
100 105 110

Thr Gly Ser His His His His His His
115 120

<210> 122
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域5 (D5)

<400> 122
Gly Glu Pro Asn Leu Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Leu Lys Val Pro Cys His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Glu Lys Tyr Trp Cys Lys Trp Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro
35 40 45

Ser Gln Asp Glu Gly Pro Ser Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn
50 55 60

Ser Arg Leu Val Ser Leu Thr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu
65 70 75 80

Gly Trp Tyr Trp Cys Gly Val Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr
85 90 95

Ala Ala Val Tyr Val Ala Val Glu Glu Arg Gly Ser His His His His
100 105 110

His His

<210> 123
<211> 230
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域1-域2 (D1-D2)

<400> 123
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His

20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser Gln Gly
100 105 110

Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp Leu Gly Arg
115 120 125

Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala Gln Lys Arg
130 135 140

Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu Val Ile Asp
145 150 155 160

Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile Arg Leu Asp
165 170 175

Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile Asn Gln Leu
180 185 190

Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly Asp Asp Ser
195 200 205

Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys Pro Gly Ser
210 215 220

His His His His His His
225 230

<210> 124
<211> 228
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域2-域3 (D2-D3)

<400> 124
Ser Gln Gly Pro Gly Leu Leu Asn Asp Thr Lys Val Tyr Thr Val Asp
1 5 10 15

Leu Gly Arg Thr Val Thr Ile Asn Cys Pro Phe Lys Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Lys Arg Lys Ser Leu Tyr Lys Gln Ile Gly Leu Tyr Pro Val Leu
35 40 45

Val Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Val Asn Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Ile
50 55 60

Arg Leu Asp Ile Gln Gly Thr Gly Gln Leu Leu Phe Ser Val Val Ile
65 70 75 80

Asn Gln Leu Arg Leu Ser Asp Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Gln Ala Gly
85 90 95

Asp Asp Ser Asn Ser Asn Lys Lys Asn Ala Asp Leu Gln Val Leu Lys
100 105 110

Pro Glu Pro Glu Leu Val Tyr Glu Asp Leu Arg Gly Ser Val Thr Phe
115 120 125

His Cys Ala Leu Gly Pro Glu Val Ala Asn Val Ala Lys Phe Leu Cys
130 135 140

Arg Gln Ser Ser Gly Glu Asn Cys Asp Val Val Val Asn Thr Leu Gly
145 150 155 160

Lys Arg Ala Pro Ala Phe Glu Gly Arg Ile Leu Leu Asn Pro Gln Asp
165 170 175

Lys Asp Gly Ser Phe Ser Val Val Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp
180 185 190

Ala Gly Arg Tyr Leu Cys Gly Ala His Ser Asp Gly Gln Leu Gln Glu
195 200 205

Gly Ser Pro Ile Gln Ala Trp Gln Leu Phe Val Asn Gly Ser His His
210 215 220

His His His His
225

<210> 125
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR胞外域4-域5 (D4-D5)

<400> 125
Ser Thr Ile Pro Arg Ser Pro Thr Val Val Lys Gly Val Ala Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Ala Val Leu Cys Pro Tyr Asn Arg Lys Glu Ser Lys Ser Ile
20 25 30

Lys Tyr Trp Cys Leu Trp Glu Gly Ala Gln Asn Gly Arg Cys Pro Leu
35 40 45

Leu Val Asp Ser Glu Gly Trp Val Lys Ala Gln Tyr Glu Gly Arg Leu
50 55 60

Ser Leu Leu Glu Glu Pro Gly Asn Gly Thr Phe Thr Val Ile Leu Asn

65 70 75 80

Gln Leu Thr Ser Arg Asp Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly
85 90 95

Asp Thr Leu Trp Arg Thr Thr Val Glu Ile Lys Ile Ile Glu Gly Glu
100 105 110

Pro Asn Leu Lys Val Pro Gly Asn Val Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr
115 120 125

Leu Lys Val Pro Cys His Phe Pro Cys Lys Phe Ser Ser Tyr Glu Lys
130 135 140

Tyr Trp Cys Lys Trp Asn Asn Thr Gly Cys Gln Ala Leu Pro Ser Gln
145 150 155 160

Asp Glu Gly Pro Ser Lys Ala Phe Val Asn Cys Asp Glu Asn Ser Arg
165 170 175

Leu Val Ser Leu Thr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala Asp Glu Gly Trp
180 185 190

Tyr Trp Cys Gly Val Lys Gln Gly His Phe Tyr Gly Glu Thr Ala Ala
195 200 205

Val Tyr Val Ala Val Glu Glu Arg Gly Ser His His His His His His
210 215 220

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR1

<400> 126
Gly Pro Gln Tyr Ala Ser Tyr
1 5

<210> 127
<211> 3
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR2

<400> 127
Asp Ala Pro
1

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> D1之硬骨魚pIgR CDR3

<400> 128
Val Gly Gly Val Trp Ser Ala Asp
1 5

<210> 129
<211> 633
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR胞外域(ECD)

<400> 129
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Gln Glu Val Ser Ser Ile Glu Gly Asp
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Asp Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Ser Gly Met Cys Thr Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Asn Gly Tyr Leu Ser Lys Glu Tyr Ser Gly Arg Ala

50 55 60

Asn Leu Ile Asn Phe Pro Glu Asn Asn Thr Phe Val Ile Asn Ile Glu
65 70 75 80

Gln Leu Thr Gln Asp Asp Thr Gly Ser Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Thr
85 90 95

Ser Asn Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser Gln Val
100 105 110

Pro Glu Leu Pro Ser Asp Thr His Val Tyr Thr Lys Asp Ile Gly Arg
115 120 125

Asn Val Thr Ile Glu Cys Pro Phe Lys Arg Glu Asn Ala Pro Ser Lys
130 135 140

Lys Ser Leu Cys Lys Lys Thr Asn Gln Ser Cys Glu Leu Val Ile Asp
145 150 155 160

Ser Thr Glu Lys Val Asn Pro Ser Tyr Ile Gly Arg Ala Lys Leu Phe
165 170 175

Met Lys Gly Thr Asp Leu Thr Val Phe Tyr Val Asn Ile Ser His Leu
180 185 190

Thr His Asn Asp Ala Gly Leu Tyr Ile Cys Gln Ala Gly Glu Gly Pro
195 200 205

Ser Ala Asp Lys Lys Asn Val Asp Leu Gln Val Leu Ala Pro Glu Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Tyr Lys Asp Leu Arg Ser Ser Val Thr Phe Glu Cys Asp
225 230 235 240

Leu Gly Arg Glu Val Ala Asn Glu Ala Lys Tyr Leu Cys Arg Met Asn
245 250 255

Lys Glu Thr Cys Asp Val Ile Ile Asn Thr Leu Gly Lys Arg Asp Pro
260 265 270

Asp Phe Glu Gly Arg Ile Leu Ile Thr Pro Lys Asp Asp Asn Gly Arg
275 280 285

Phe Ser Val Leu Ile Thr Gly Leu Arg Lys Glu Asp Ala Gly His Tyr
290 295 300

Gln Cys Gly Ala His Ser Ser Gly Leu Pro Gln Glu Gly Trp Pro Ile
305 310 315 320

Gln Thr Trp Gln Leu Phe Val Asn Glu Glu Ser Thr Ile Pro Asn Arg
325 330 335

Arg Ser Val Val Lys Gly Val Thr Gly Gly Ser Val Ala Ile Ala Cys
340 345 350

Pro Tyr Asn Pro Lys Glu Ser Ser Ser Leu Lys Tyr Trp Cys Arg Trp
355 360 365

Glu Gly Asp Gly Asn Gly His Cys Pro Val Leu Val Gly Thr Gln Ala
370 375 380

Gln Val Gln Glu Glu Tyr Glu Gly Arg Leu Ala Leu Phe Asp Gln Pro
385 390 395 400

Gly Asn Gly Thr Tyr Thr Val Ile Leu Asn Gln Leu Thr Thr Glu Asp
405 410 415

Ala Gly Phe Tyr Trp Cys Leu Thr Asn Gly Asp Ser Arg Trp Arg Thr
420 425 430

Thr Ile Glu Leu Gln Val Ala Glu Ala Thr Arg Glu Pro Asn Leu Glu
435 440 445

Val Thr Pro Gln Asn Ala Thr Ala Val Leu Gly Glu Thr Phe Thr Val

450 455 460

Ser Cys His Tyr Pro Cys Lys Phe Tyr Ser Gln Glu Lys Tyr Trp Cys
465 470 475 480

Lys Trp Ser Asn Lys Gly Cys His Ile Leu Pro Ser His Asp Glu Gly
485 490 495

Ala Arg Gln Ser Ser Val Ser Cys Asp Gln Ser Ser Gln Leu Val Ser
500 505 510

Met Thr Leu Asn Pro Val Ser Lys Glu Asp Glu Gly Trp Tyr Trp Cys
515 520 525

Gly Val Lys Gln Gly Gln Thr Tyr Gly Glu Thr Thr Ala Ile Tyr Ile
530 535 540

Ala Val Glu Glu Arg Thr Arg Gly Ser Ser His Val Asn Pro Thr Asp
545 550 555 560

Ala Asn Ala Arg Ala Lys Val Ala Leu Glu Glu Glu Val Val Asp Ser
565 570 575

Ser Ile Ser Glu Lys Glu Asn Lys Ala Ile Pro Asn Pro Gly Pro Phe
580 585 590

Ala Asn Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Gly Asp Gln Ala Gln Glu Asn
595 600 605

Arg Ala Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser
610 615 620

Ser Ser Lys His His His His His His
625 630

<210> 130
<211> 27
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> 鉸鏈區(AA)

<400> 130
Glu Pro Lys Thr Pro Lys Pro Gln Pro Gln Pro Gln Leu Gln Pro Gln
1 5 10 15

Pro Asn Pro Thr Thr Glu Ser Lys Ser Pro Lys
20 25

<210> 131
<211> 82
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成寡核苷酸

<220>
<223> 鉸鏈區(DNA)

<400> 131
gaacccaaga caccaaaacc acaaccacaa ccacaactac aaccacaacc caatcctaca 60

acagaatcca agagccccaa aa 82

<210> 132
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類IgG1單Fc DNA序列

<400> 132
agcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 60

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 120

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 180

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 240

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 300

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 360

tacaccaagc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gagctgcctg 420

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 480

aacaactaca agaccacggt gcccgtgctg gactccgacg gctccttcag actcgcaagc 540

tatctcaccg tggacaagag cagatggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 600

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 657

<210> 133
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH1的DNA序列

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> (349)..(349)
<223> a、c、t、g、未知、或其他

<220>
<221> 經修飾_鹼基
<222> (351)..(351)
<223> a、c、t、g、未知、或其他

<400> 133
caggtgcagc tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgaaactc 60

gcctgtgcag cacctggact taccttcagt tcgtatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggcagg agcgtgagtt tgtagcagct attgattgga atggtcgtgg cacatattat 180

cgatactatg cagactccgt gaagggccga tccaccattt ccagagacaa cgccaagaac 240

acgatgtatc tgcaaatgaa cagcctgaaa cctgaggaca cggccgttta ttactgtgca 300

gcaggttcga tcgaccttaa ctggtacggc ggcatggact actggggcna ngggacccag 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 134
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH2的DNA序列

<400> 134
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgaaactc 60

gcctgtgcag cacctggact taccttcagt tcgtatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggcagg agcgtgagtt tgtagcagct attgattgga atggtcgtgg cacatattat 180

cgatactatg cagactccgt gaagggccga tccaccattt ccagagacaa cgccaagaac 240

acggtgtatc tgcaaatgaa cagcctgaaa cctgaggaca cggccgttta ttactgtgca 300

gctactacgg tattaactga ccctagggtt cttaatgagt atgccacatg gggccagggg 360

acccaggtca ccgtctcctc a 381

<210> 135
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH3的DNA序列

<400> 135
cagttgcagc tcgtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctgggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaatgtta tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcacgt attaatggag gtggcattac acactatgca 180

gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgcatatt actgtaaggc agatgtgttc 300

ggtagtagcg ggtacgtaga aacctactgg ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 360

<210> 136
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH4的DNA序列

<400> 136
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaac ctccgtcagt agcaatgcca tgggttggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtg ggtcggattt attgatcgta ttgctaccac gacgattgca 180

acctccgtga agggccgatt cgccatcacc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctc 240

caaatgagcg gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtaatca tccattgacc 300

gctcggtggg gccaggggac ccaggtcacc gtctcctca 339

<210> 137
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH5的DNA序列

<400> 137
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccttcagt agctatgcca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgtgagtt tgtagcagct attacctgga atggtggtac cacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaccca 300

ttcaaccaag gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctca 348

<210> 138
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH6的DNA序列

<400> 138
gaggtgcagc tcgtggagtc tggaggaggc ttggtgcagg ctgggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaag ctccgtcagt agcgatgcca tgggttggta ccgccaggct 120

ccagggaatc agcgcgcgtg ggtcgcattt atttctggtg gtggtaccac aacctatgca 180

gactccgtta agggccgatt caccatctcc agagacaaca ccaagaacac ggtgtatctc 240

cacatgaaca gcctgaaacc tgaagacaca gccgtctatt actgtaatca tccattgacg 300

tctcggtggg gccaggggac ccaggtcacc gtctcctca 339

<210> 139
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH7的DNA序列

<400> 139
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggggtc tctgagactc 60

gcctgtgtag cctctagaag catcggcagt atcaatgtta tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgactt ggtcgcacgt attactggag gtggcagtac acactacgca 180

gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctggaacc tgaggacacg gccgtttatt actgtgcgtc aatggtaaac 300

cctatcatta cggcttgggg tacgattggt gtgcgcgaga ttcccgacta tgactactgg 360

ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 390

<210> 140
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH10的DNA序列

<400> 140
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctgggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcacc cgctatgcca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgatcgtt tgtagcagct attagctgga gtggtagtag cgcaggctat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagtctaaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaccca 300

ttcaaccaag gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctca 348

<210> 141
<211> 390
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH11的DNA序列

<400> 141
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccttcact acctatcgca tgggctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg agcgagagtt tgtagcagct attcgctgga gtggtggtcg cacattgtat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacagcgtat 240

ctgcaaatga acaacctgag acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagatcta 300

gccgagtata gtggtactta ctccagccct gcggactccc ccgctgggta tgactactgg 360

ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 390

<210> 142
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多核苷酸

<220>
<223> 編碼VHH12的DNA序列

<400> 142
caggtgcagc tggtcgaaac tgggggagga ttggtgcagg ctggggactc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggacg caccctcagc ttcaacacct atgccatggg ctggttccgc 120

caggctccag ggaaggagcg tgaatttgta gcctctatta cctggaatgg tggaagcaca 180

agctacgcag actccgtgaa gggccgattc accatcacca gagacaacgc caagaacacg 240

gctactctgc gaatgaatag cctgcagccc gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcagca 300

gcccgatact atgtgagtgg tacttacttc cccgcgaatt actggggcca ggggacccag 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 143
<211> 31

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類pIgR之例示性莖部序列

<400> 143
Glu Lys Ala Val Ala Asp Thr Arg Asp Gln Ala Asp Gly Ser Arg Ala
1 5 10 15

Ser Val Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Gln Gly Gly Ser Ser Arg
20 25 30

<210> 144
<211> 33
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR之例示性莖部序列

<400> 144
Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Gly Asp Gln Ala Gln Glu Asn Arg Ala
1 5 10 15

Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser Ser Ser
20 25 30

Lys

<210> 145
<211> 33
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> 小鼠pIgR之例示性莖部序列

<400> 145
Glu Arg Glu Ile Gln Asn Val Arg Asp Gln Ala Gln Glu Asn Arg Ala
1 5 10 15

Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly Gln Ser Arg Ser Ser Ser Ser

20 25 30

Lys

<210> 146
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> 人類IgG1單Fc AA序列

<400> 146
Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
1 5 10 15

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
50 55 60

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
65 70 75 80

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
85 90 95

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Leu Val Lys Gly Phe
130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
165 170 175

Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 147
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子1

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(100)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Glu Ala Ala Ala Lys」重複單元

<400> 147
Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala

35 40 45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
50 55 60

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
65 70 75 80

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
85 90 95

Ala Ala Ala Lys
100

<210> 148
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子2

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(100)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 148
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser
100

<210> 149
<211> 80
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 例示性可撓性連接子3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(80)
<223> 此序列可涵蓋1至20個「Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 149
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

<210> 150
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區1

<400> 150
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區2

<400> 151
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 152
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區3

<400> 152
Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys
1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu
35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
50 55 60

<210> 153
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> 例示性鉸鏈區4

<400> 153
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro
1 5 10

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1（例示性）

<400> 154
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1（例示性）

<400> 155
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1（例示性）

<400> 156
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5 10

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1（例示性）

<400> 157
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 158
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1（例示性）

<400> 158
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5 10

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1（例示性）

<400> 159
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1（例示性）

<400> 160

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

<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1（例示性）

<400> 161
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 162
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1（例示性）

<400> 162
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 163
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1（例示性）

<400> 163
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1 (Contact)

<400> 164
Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 165
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (Contact)

<400> 165
Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 166
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (Contact)

<400> 166
Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (Contact)

<400> 167
Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (Contact)

<400> 168
Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5

<210> 169
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>

<223> VHH7 CDR1 (Contact)

<400> 169
Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (Contact)

<400> 170
Ser Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (Contact)

<400> 171
Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Contact)

<400> 172
Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (Contact)

<400> 173
Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR1 (AbM)

<400> 174
Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR1 (AbM)

<400> 175
Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR1 (AbM)

<400> 176
Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn Ala Met Gly
1 5 10

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR1 (AbM)

<400> 177
Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR1 (AbM)

<400> 178
Gly Ser Ser Val Ser Ser Asp Ala Met Gly
1 5 10

<210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR1 (AbM)

<400> 179
Arg Ser Ile Gly Ser Ile Asn Val Met Gly
1 5 10

<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR1 (AbM)

<400> 180
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR1 (AbM)

<400> 181
Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (AbM)

<400> 182
Gly Arg Thr Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5 10

<210> 183
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR1 (AbM)

<400> 183
Gly Arg Thr Leu Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
1 5 10

<210> 184
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2 CDR2（例示性）

<400> 184
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Lys Gly
20

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2（例示性）

<400> 185
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2（例示性）

<400> 186
Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2（例示性）

<400> 187
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 188
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2（例示性）

<400> 188
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 189
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2（例示性）

<400> 189
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2（例示性）

<400> 190
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala Asp Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2（例示性）

<400> 191
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly Tyr Gly Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2（例示性）

<400> 192
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2（例示性）

<400> 193
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 194
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Contact)

<400> 194
Phe Val Ala Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Contact)

<400> 195
Leu Val Ala Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His
1 5 10

<210> 196
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Contact)

<400> 196
Trp Val Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>

<223> VHH5 CDR2 (Contact)

<400> 197
Phe Val Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 198
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Contact)

<400> 198
Trp Val Ala Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 199
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Contact)

<400> 199
Leu Val Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His
1 5 10

<210> 200
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (Contact)

<400> 200
Phe Val Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr
1 5 10

<210> 201
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Contact)

<400> 201
Phe Val Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly
1 5 10

<210> 202
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Contact)

<400> 202
Phe Val Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu
1 5 10

<210> 203
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Contact)

<400> 203
Phe Val Ala Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 204
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH 2CDR2 (AbM)

<400> 204
Ala Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (AbM)

<400> 205
Arg Ile Asn Gly Gly Gly Ile Thr His
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (AbM)

<400> 206
Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr
1 5

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (AbM)

<400> 207
Ala Ile Thr Trp Asn Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (AbM)

<400> 208
Phe Ile Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
1 5

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (AbM)

<400> 209
Arg Ile Thr Gly Gly Gly Ser Thr His
1 5

<210> 210
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR2 (AbM)

<400> 210
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Thr
1 5 10

<210> 211
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (AbM)

<400> 211
Ala Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Gly
1 5 10

<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (AbM)

<400> 212
Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Arg Thr Leu
1 5 10

<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (AbM)

<400> 213
Ser Ile Thr Trp Asn Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 214
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3（例示性）

<400> 214
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 215
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3（例示性）

<400> 215
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr
1 5 10 15

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3（例示性）

<400> 216
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 217
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3（例示性）

<400> 217
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 218
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3（例示性）

<400> 218
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 219
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3（例示性）

<400> 219
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 220
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3（例示性）

<400> 220
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 221
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3（例示性）

<400> 221
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3（例示性）

<400> 222
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 223
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3（例示性）

<400> 223
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro

1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3（例示性）

<400> 224
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 225
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Contact)

<400> 225
Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp
1 5 10

<210> 226
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Contact)

<400> 226
Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 227
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Contact)

<400> 227
Lys Ala Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr
1 5 10

<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Contact)

<400> 228
Asn His Pro Leu Thr Ala
1 5

<210> 229
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Contact)

<400> 229
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 230
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Contact)

<400> 230
Asn His Pro Leu Thr Ser
1 5

<210> 231
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Contact)

<400> 231
Ala Ser Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val
1 5 10 15

Arg Glu Ile Pro Asp Tyr Asp
20

<210> 232
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Contact)

<400> 232
Asn Asp Gln Arg Gly
1 5

<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Contact)

<400> 233
Ala Ala Asp Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 234
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Contact)

<400> 234
Ala Ala Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp
1 5 10 15

Ser Pro Ala Gly Tyr Asp
20

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Contact)

<400> 235
Ala Ala Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn
1 5 10 15

<210> 236
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (AbM)

<400> 236
Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 237
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (AbM)

<400> 237
Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala Thr

1 5 10 15

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (AbM)

<400> 238
Asp Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (AbM)

<400> 239
Pro Leu Thr Ala Arg
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (AbM)

<400> 240

Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 241
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (AbM)

<400> 241
Pro Leu Thr Ser Arg
1 5

<210> 242
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (AbM)

<400> 242
Met Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu
1 5 10 15

Ile Pro Asp Tyr Asp Tyr
20

<210> 243
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (AbM)

<400> 243
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 244
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (AbM)

<400> 244
Asp Pro Phe Asn Gln Gly Tyr
1 5

<210> 245
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (AbM)

<400> 245
Asp Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro
1 5 10 15

Ala Gly Tyr Asp Tyr
20

<210> 246
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (AbM)

<400> 246
Ala Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn Tyr
1 5 10

<210> 247
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_073

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (99)..(99)
<223> 任何胺基酸

<400> 247
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Thr Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Gly Phe Ile Asp Arg Ile Ala Thr Thr Thr Ile Ala Thr Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Ser Gly Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa
85 90 95

His Pro Xaa Thr Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 248
<211> 130
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_201

<400> 248
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Asn Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Thr
65 70 75 80

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

Ala Ala Asp Asn Arg Ala Tyr Thr Tyr His Thr Phe Asp Tyr Tyr Gln

100 105 110

Thr Asp Ala Ser Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 249
<211> 127
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> mpIgR_349

<400> 249
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Ile Gln Trp Ser Ser Ala Ser Ala Ser Thr Tyr Tyr Tyr Tyr
50 55 60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg
65 70 75 80

Asn Thr Val Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
85 90 95

Val Tyr Tyr Cys Ala Asn Leu Val Phe Arg Val Gly Ala Leu Lys Glu
100 105 110

Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 250
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<223> hpIgR_D1

<400> 250

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
1				5				10					15		

Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Ser	Val	Asn	Arg	His
			20				25					30			

Thr	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Arg	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Ile	Thr
		35					40					45			

Leu	Ile	Ser	Ser	Glu	Gly	Tyr	Val	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Gly	Arg	Ala
	50					55					60				

Asn	Leu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Phe	Val	Val	Asn	Ile	Ala
65					70					75					80

Gln	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Gly	Ile
			85					90					95		

Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Leu	Glu	Val	Ser
			100				105					110	

<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> 鼠屬

<220>
<223> mpIgR_D1

<400> 251

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Gln	Glu	Val	Ser	Ser	Ile	Glu	Gly	Asp
1				5				10					15		

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Asp Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Ser Gly Met Cys Thr Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Asn Gly Tyr Leu Ser Lys Glu Tyr Ser Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Ile Asn Phe Pro Glu Asn Asn Thr Phe Val Ile Asn Ile Glu
65 70 75 80

Gln Leu Thr Gln Asp Asp Thr Gly Ser Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Thr
85 90 95

Ser Asn Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser
100 105 110

<210> 252
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> 共有

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Asn或Ser

<220>

<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Asn或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Pro或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(45)
<223> Gly或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (47)..(47)
<223> Ile或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (53)..(53)
<223> Glu或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (58)..(58)
<223> Ser或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (59)..(59)
<223> Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> Thr或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (73)..(73)
<223> Gly或Asn

<220>

<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> Ala或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (96)..(96)
<223> Ile或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (97)..(97)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Ser或Asn

<400> 252

Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Xaa Glu Val Xaa Ser Ile Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Xaa Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Xaa Gly Xaa Cys Xaa Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Xaa Gly Tyr Leu Ser Xaa Xaa Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Xaa Asn Phe Pro Glu Asn Xaa Thr Phe Val Ile Asn Ile Xaa
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Xaa Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val Ser

100 105 110

<210> 253
<211> 113
<212> PRT
<213> 虹鱒(Oncorhynchus mykiss)

<220>
<223> tpIgR_D1

<400> 253

Arg	Val	Thr	Thr	Val	Gly	Asp	Leu	Ala	Val	Leu	Glu	Gly	Arg	Ser	Val
1				5				10					15		

Met	Ile	Pro	Cys	His	Tyr	Gly	Pro	Gln	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Val	Lys	Tyr
			20				25					30			

Trp	Cys	Arg	Gly	Ser	Val	Lys	Asp	Leu	Cys	Thr	Ser	Leu	Val	Arg	Ser
		35					40					45			

Asp	Ala	Pro	Arg	Gly	Pro	Ala	Ala	Ala	Gly	Glu	Asp	Lys	Val	Val	Met
		50				55				60					

Phe	Asp	Asp	Pro	Val	Gln	Gln	Val	Phe	Thr	Val	Thr	Met	Thr	Glu	Leu
65					70					75					80

Gln	Lys	Glu	Asp	Ser	Gly	Trp	Tyr	Trp	Cys	Gly	Val	Glu	Val	Gly	Gly
				85				90					95		

Val	Trp	Ser	Ala	Asp	Val	Thr	Ala	Ser	Leu	His	Ile	Asn	Val	Ile	Gln
			100				105					110			

Gly

<210> 254
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>

<223> hpIgR_D1

<400> 254

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
1				5				10					15		

Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Pro	Pro	Thr	Ser	Val	Asn	Arg	His
			20					25					30		

Thr	Arg	Lys	Tyr	Trp	Cys	Arg	Gln	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Ile	Thr
		35					40					45			

Leu	Ile	Ser	Ser	Glu	Gly	Tyr	Val	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Gly	Arg	Ala
	50					55					60				

Asn	Leu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Asn	Gly	Thr	Phe	Val	Val	Asn	Ile	Ala
65					70					75					80

Gln	Leu	Ser	Gln	Asp	Asp	Ser	Gly	Arg	Tyr	Lys	Cys	Gly	Leu	Gly	Ile
				85					90					95	

Asn	Ser	Arg	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Leu	Glu	Val			
			100					105							

<210> 255
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR1

<400> 255

Lys	Ser	Pro	Ile	Phe	Gly	Pro	Glu	Glu	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Gly	Asn
1				5				10					15		

Ser	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Tyr	Tyr	Gly	Pro	Gln	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Arg
			20					25					30		

Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr Leu Ile
35 40 45

Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala Asn Leu
50 55 60

Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala Gln Leu
65 70 75 80

Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile Asn Ser
85 90 95

Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105

<210> 256
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR2

<400> 256
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Asp Ala Pro Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Ile
85 90 95

Asn Ser Arg Gly Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105

<210> 257
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<223> hD1_tCDR3

<400> 257
Lys Ser Pro Ile Phe Gly Pro Glu Glu Val Asn Ser Val Glu Gly Asn
1 5 10 15

Ser Val Ser Ile Thr Cys Tyr Tyr Pro Pro Thr Ser Val Asn Arg His
20 25 30

Thr Arg Lys Tyr Trp Cys Arg Gln Gly Ala Arg Gly Gly Cys Ile Thr
35 40 45

Leu Ile Ser Ser Glu Gly Tyr Val Ser Ser Lys Tyr Ala Gly Arg Ala
50 55 60

Asn Leu Thr Asn Phe Pro Glu Asn Gly Thr Phe Val Val Asn Ile Ala
65 70 75 80

Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ser Gly Arg Tyr Lys Cys Gly Leu Gly Val
85 90 95

Gly Gly Val Trp Ser Ala Asp Leu Ser Phe Asp Val Ser Leu Glu Val
100 105 110

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Kabat)

<400> 258
Phe Thr Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 259
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR1 (Kabat) -替代性

<400> 259
Thr Tyr Arg Met Gly
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 260
Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr
1 5

<210> 261
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 261
Gly Gly Gly
1

<210> 262
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 262
Arg Ile Ala
1

<210> 263
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 263
Trp Asn Gly Gly
1

<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 264
Gly Gly Gly
1

<210> 265
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 265
Gly Gly Gly
1

<210> 266
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>

<223> VHH9 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 266
Trp Ser Gly Gly
1

<210> 267
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 267
Trp Ser Gly Ser
1

<210> 268
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 268
Trp Ser Gly Gly
1

<210> 269
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR2 (Chothia) -替代性

<400> 269
Trp Asn Gly Gly
1

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1及VHH2 CDR2 (IMGT) -替代性

<400> 270
Ile Asp Trp Asn Gly Arg Gly Thr Tyr Tyr Arg
1 5 10

<210> 271
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Kabat) -替代性

<400> 271
Gln Arg Gly Tyr
1

<210> 272
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 272
Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp
1 5 10

<210> 273
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 273
Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH3 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 274
Val Phe Gly Ser Ser Gly Tyr Val Glu Thr
1 5 10

<210> 275
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH4 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 275
Leu Thr Ala
1

<210> 276
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH5 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 276
Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 277
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH6 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 277
Leu Thr Ser
1

<210> 278
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH7 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 278
Val Asn Pro Ile Ile Thr Ala Trp Gly Thr Ile Gly Val Arg Glu Ile
1 5 10 15

Pro Asp Tyr Asp
20

<210> 279
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH9 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 279
Arg Gly
1

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH10 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 280
Pro Phe Asn Gln Gly
1 5

<210> 281

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH11 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 281
Leu Ala Glu Tyr Ser Gly Thr Tyr Ser Ser Pro Ala Asp Ser Pro Ala
1 5 10 15

Gly Tyr Asp

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH12 CDR3 (Chothia) -替代性

<400> 282
Arg Tyr Tyr Val Ser Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Asn
1 5 10

<210> 283
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH1 CDR3 (IMGT) -替代性

<400> 283

Ala Ala Gly Ser Ile Asp Leu Asn Trp Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<220>
<223> VHH2 CDR3 (IMGT) -替代性

<400> 284
Ala Ala Thr Thr Val Leu Thr Asp Pro Arg Val Leu Asn Glu Tyr Ala
1 5 10 15

Thr

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於將單域抗體或治療分子自多聚免疫球蛋白受體(pIgR)表現性細胞之頂端表面遞送至該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含使該pIgR表現性細胞與該單域抗體或該治療分子接觸，其中該單域抗體結合至pIgR，且該治療分子包含藥劑及該單域抗體。

【請求項2】

一種用於將治療分子輸送至對象之該pIgR表現性細胞之底側表面的方法，其包含向該對象投予該治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項4】

一種用於將治療分子輸送至對象之全身循環的方法，其包含向該對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項5】

一種用於將治療分子輸送至對象之固有層或胃腸道的方法，其包含向該對象投予治療分子，該治療分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該治療分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項6】

如請求項2至5中任一項之方法，其中該治療劑在該對象中係自pIgR表現性細胞之頂端表面輸送至該pIgR表現性細胞之底側表面。

【請求項7】

如請求項1或請求項6之方法，其中該單域抗體或包含該藥劑及該單域抗體之該治療分子能夠自該pIgR表現性細胞之該底側表面被輸送至該pIgR表現性細胞之該頂端表面。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該pIgR表現性細胞係上皮細胞。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽(insulin-mimic peptide)、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項12】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群

組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、結合至IL23受體的抗體或其片段、或IL23受體的抑制劑。

【請求項14】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該藥劑係疫苗。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉(Ebola)、及仙台(Sendai)。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【請求項17】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項18】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項19】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項20】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外

域3。

【請求項21】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項22】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項23】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項25】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項28】

如請求項1至25中任一項之方法，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項30】

如請求項1至28中任一項之方法，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項32】

如請求項1至30中任一項之方法，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項33】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列(stalk sequence)及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、

ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、

DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、

RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG

(SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項36】

如請求項1至35中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID

NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO:

179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、

FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及

AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及

DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)之CDR1序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)之CDR1序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166)之CDR1序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)之CDR1序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、

AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT

(SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或

VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS

(SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及

AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、

ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項38】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAV
YYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV
YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE
FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA
VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMG
WFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLR

MNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項39】

如請求項1至37中任一項之方法，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA

VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之方法，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDY

WGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLA
CAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADS
VKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN
EYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPG
GSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAES
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVET
YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRL
SCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRF
AITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS
(SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAM
GWFRQAPGKEREFVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVY
LQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPG
NQRAWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPE
DTAVYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP
GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP
EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS
FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV

YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之方法，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項42】

如請求項41之方法，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項43】

如請求項42之方法，其中該連接子係多肽。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項45】

如請求項41至44中任一項之方法，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項46】

如請求項41至44中任一項之方法，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該方法不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項48】

如請求項47之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID

NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項49】

如請求項47或請求項48之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、

AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項50】

如請求項47至49中任一項之方法，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID

NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或 ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項51】

一種用於將分子提供至對象之程序，其包含向該對象投予該分子，該分子包含藥劑及結合至多聚免疫球蛋白受體(pIgR)之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送來投予至該對象。

【請求項52】

如請求項51之程序，其中該分子在該對象中能夠自pIgR表現性細胞之頂端表面被提供至該pIgR表現性細胞之底側表面。

【請求項53】

如請求項51或請求項52之程序，其中該分子在該對象中能夠自pIgR表現性細胞之底側表面被提供至該pIgR表現性細胞之頂端表面。

【請求項54】

如請求項51至53中任一項之程序，其中該pIgR表現性細胞係上皮細胞。

【請求項55】

如請求項54之程序，其中該上皮細胞係腸腔細胞或呼吸道上皮細胞。

【請求項56】

如請求項51至55中任一項之程序，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項57】

如請求項56之程序，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項58】

如請求項51至55中任一項之程序，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項59】

如請求項58之程序，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【請求項60】

如請求項51至55中任一項之程序，其中該藥劑係疫苗。

【請求項61】

如請求項60之程序，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【請求項62】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【請求項63】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項64】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項65】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項66】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域3。

【請求項67】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項68】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項69】

如請求項51至61中任一項之程序，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項70】

如請求項51至69中任一項之程序，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項71】

如請求項51至69中任一項之程序，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項72】

如請求項51至71中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項73】

如請求項51至71中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項74】

如請求項51至71中任一項之程序，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項75】

如請求項51至74中任一項之程序，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項76】

如請求項51至74中任一項之程序，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項77】

如請求項51至76中任一項之程序，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項78】

如請求項51至76中任一項之程序，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項79】

如請求項51至76中任一項之程序，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項80】

如請求項51至79中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT

(SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項81】

如請求項51至80中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、

FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG

(SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項82】

如請求項51至81中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY

(SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG

(SEQ ID NO: 183)。

【請求項83】

如請求項51至82中任一項之程序，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYYRYYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、

AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12) 之 CDR1 序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166) 之 CDR1 序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176) 之 CDR1 序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4) 之 CDR1 序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及 DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序

列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST

(SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序

列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)之CDR1序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170)之CDR1序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)之CDR1序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY

(SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項84】

如請求項51至83中任一項之程序，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPG QEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYR QAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQA PGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKP

EDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMG WFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLR MNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項85】

如請求項51至83中任一項之程序，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAP GQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYR QAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAP GKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPE DTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD

LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAM GWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATL RMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項86】

如請求項51至85中任一項之程序，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的序列：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPG

QEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNS
LKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQA
PGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKP
EDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYRQAPGKQR
EWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAV
YYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGG
GLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNG
GTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPF
NQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAG
GSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGTTTYAD
SVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPLTSRWGQGT
QVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVA
SRSIGSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGSTHYAESVKGRFTISR
DNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD
YWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRL
SCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKG
RFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFT
RYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAK

NTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項87】

如請求項51至86中任一項之程序，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項88】

如請求項87之程序，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項89】

如請求項88之程序，其中該連接子係多肽。

【請求項90】

如請求項89之程序，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 148)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整數。

【請求項91】

如請求項87至90中任一項之程序，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項92】

如請求項87至90中任一項之程序，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項93】

如請求項51至92中任一項之程序，其中該程序不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項94】

如請求項93之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID

NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項95】

如請求項93或請求項94之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、

AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項96】

如請求項93至95中任一項之程序，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID

NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項97】

一種程序，其包含用於將分子提供至對象之步驟。

【請求項98】

如請求項97之程序，其中該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體。

【請求項99】

如請求項98之程序，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

【請求項100】

如請求項97至99中任一項之程序，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

【請求項101】

如請求項98至100中任一項之程序，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項102】

一種用於將分子提供至對象之固有層的系統，其包含適用於向該對象投予之分子，該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗體，其中該分子係經由口服遞送、經頰遞送、經鼻遞送、或吸入遞送、或其組合來投予至該對象。

【請求項103】

如請求項102之系統，其中該藥劑係糖尿病藥物。

【請求項104】

如請求項103之系統，其中該糖尿病藥物係選自由下列所組成之群組：胰島素、類升糖素肽-1、胰島素模擬肽、及類升糖素肽-1模擬肽。

【請求項105】

如請求項102之系統，其中該藥劑係肽、或抗體或其片段。

【請求項106】

如請求項105之系統，其中該抗體或其片段係選自由下列所組成之群

組：抗TNF-α抗體或其片段、抗IL23抗體或其片段、及結合至IL23受體的抗體或其片段。

【請求項107】

如請求項102之系統，其中該藥劑係疫苗。

【請求項108】

如請求項107之系統，其中該疫苗係用於預防選自由下列所組成之群組的感染：弧菌、霍亂、傷寒、輪狀病毒、結核、HIV、流感、伊波拉、及仙台。

【請求項109】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1、胞外域2、胞外域1-2、胞外域3、胞外域2-3、胞外域4-5、或胞外域5。

【請求項110】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1。

【請求項111】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2。

【請求項112】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域1-2。

【請求項113】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之

胞外域3。

【請求項114】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域2-3。

【請求項115】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域4-5。

【請求項116】

如請求項102至108中任一項之系統，其中該單域抗體結合至pIgR之胞外域5。

【請求項117】

如請求項102至116中任一項之系統，其中該單域抗體與IgA競爭結合至該pIgR。

【請求項118】

如請求項102至116中任一項之系統，其中該單域抗體促進IgA結合至該pIgR。

【請求項119】

如請求項102至118中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約525 nM。

【請求項120】

如請求項102至118中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係小於約50 nM。

【請求項121】

如請求項102至118中任一項之系統，其中該單域抗體與pIgR之該結合的K_D係約4至約34 nM。

【請求項122】

如請求項102至121中任一項之系統，其中該單域抗體的T_m係約53至約77℃。

【請求項123】

如請求項102至121中任一項之系統，其中該單域抗體的T_m係53.9至76.4℃。

【請求項124】

如請求項102至123中任一項之系統，其中pIgR係人類pIgR。

【請求項125】

如請求項102至123中任一項之系統，其中pIgR係小鼠pIgR。

【請求項126】

如請求項102至123中任一項之系統，其中該單域抗體不會結合至人類pIgR之莖部序列及/或小鼠pIgR之莖部序列。

【請求項127】

如請求項102至126中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)、PLTAR (SEQ ID NO: 63)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)、PLTSR (SEQ ID NO: 65)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ

ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)、SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)、TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)、VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)、PFNQG (SEQ ID NO: 276)、PLTSR (SEQ ID NO: 76)、LTS (SEQ ID NO: 277)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)、AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)、CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)、AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)、KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)、NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、GSIDLNWYGGMDY

(SEQ ID NO: 214)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)、PLTSR (SEQ ID NO: 219)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)、AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)、KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)、NHPLTS (SEQ ID NO: 230)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)、TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)、DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)、PLTSR (SEQ ID NO: 241)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項128】

如請求項102至127中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之

CDR2序列：AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)、WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)、NGGGI (SEQ ID NO: 41)、GGG (SEQ ID NO: 261)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)、WNGG (SEQ ID NO: 263)、SGGGT (SEQ ID NO: 44)、GGG (SEQ ID NO: 264)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)、IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)、

FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186)、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)、RINGGGITH (SEQ ID NO: 205)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、或SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項129】

如請求項102至128中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SYRMG (SEQ ID NO: 1)、INVMG (SEQ ID NO: 2)、SNAMG (SEQ ID NO: 3)、SYAMG (SEQ ID NO: 4)、SDAMG (SEQ ID NO: 5)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG

(SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)、GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)、GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)、GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)、GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSYRMG (SEQ ID NO: 164)、SINVMG (SEQ ID NO: 165)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SSYAMG (SEQ ID NO: 167)、SSDAMG (SEQ ID NO: 168)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)、GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)、

GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項130】

如請求項102至129中任一項之系統，其中該單域抗體包含選自由下列所組成之群組的單域抗體之CDR1序列、CDR2序列、及CDR3序列：

a) VHH1：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 60)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 71)或SIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 272)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 82)或AAGSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 283)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR 2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 214)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AAGSIDLNWYGGMD (SEQ ID NO: 225)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及GSIDLNWYGGMDY (SEQ ID NO: 236)之CDR3序列；

b) VHH2：

i) SYRMG (SEQ ID NO: 1)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 30)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 61)之CDR3序列；

ii) GLTFSSY (SEQ ID NO: 10)之CDR1序列、DWNGRGTYY (SEQ ID NO: 40)或WNGRGTY (SEQ ID NO: 260)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 72)或TVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 273)之CDR3序列；

iii) GLTFSSYR (SEQ ID NO: 20)之CDR1序列、IDWNGRGTYY (SEQ ID NO: 50)或IDWNGRGTYYR (SEQ ID NO: 270)之CDR2序列、及CAATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 83)或AATTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 284)之CDR3序列；

iv) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 154)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRYYADSVKG (SEQ ID NO: 184)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 215)之CDR3序列；

v) SSYRMG (SEQ ID NO: 164)之CDR1序列、

FVAAIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 194)之CDR2序列、及AATTVLTDPRVLNEYA (SEQ ID NO: 226)之CDR3序列；或

vi) GLTFSSYRMG (SEQ ID NO: 174)之CDR1序列、AIDWNGRGTYYRY (SEQ ID NO: 204)之CDR2序列、及TTVLTDPRVLNEYAT (SEQ ID NO: 237)之CDR3序列；

c) VHH3：

i) INVMG (SEQ ID NO: 2)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 31)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 62)之CDR3序列；

ii) GSIFSIN (SEQ ID NO: 11)之CDR1序列、NGGGI (SEQ ID NO: 41)或GGG (SEQ ID NO: 261)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 73)或VFGSSGYVET (SEQ ID NO: 274)之CDR3序列；

iii) GSIFSINV (SEQ ID NO: 21)之CDR1序列、INGGGIT (SEQ ID NO: 51)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 84)之CDR3序列；

iv) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 155)之CDR1序列、RINGGGITHYAESVKG (SEQ ID NO: 185)之CDR2序列、及DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 216)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 165)之CDR1序列、LVARINGGGITH (SEQ ID NO: 195)之CDR2序列、及KADVFGSSGYVET (SEQ ID NO: 227)之CDR3序列；或

vi) GSIFSINVMG (SEQ ID NO: 175)之CDR1序列、

RINGGGITH (SEQ ID NO: 205) 之 CDR2 序列、及 DVFGSSGYVETY (SEQ ID NO: 238)之CDR3序列；

d) VHH4：

i) SNAMG (SEQ ID NO: 3) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 63)之CDR3序列；

ii) GTSVSSN (SEQ ID NO: 12) 之 CDR1 序列、DRIAT (SEQ ID NO: 42)或RIA (SEQ ID NO: 262)之CDR2序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 74)或LTA (SEQ ID NO: 275)之CDR3序列；

iii) GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)之CDR1序列、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)之CDR2序列、及NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)之CDR3序列；

iv) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156) 之 CDR1 序列、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 186) 之 CDR2 序列、及 PLTAR (SEQ ID NO: 217)之CDR3序列；

v) SSNAMG (SEQ ID NO: 166) 之 CDR1 序列、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)之CDR2序列、及NHPLTA (SEQ ID NO: 228)之CDR3序列；或

vi) GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176) 之 CDR1 序列、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)之CDR2序列、及PLTAR (SEQ ID NO: 239)之CDR3序列；

e) VHH5：

i) SYAMG (SEQ ID NO: 4)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 33)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 64)之CDR3序列；

ii) GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)之CDR1序列、TWNGGT (SEQ ID NO: 43)或WNGG (SEQ ID NO: 263)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 75)或PFNQG (SEQ ID NO: 276)之CDR3序列；

iii) GRTFSSYA (SEQ ID NO: 23)之CDR1序列、ITWNGGTT (SEQ ID NO: 53)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 86)之CDR3序列；

iv) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 157)之CDR1序列、AITWNGGTTYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 218)之CDR3序列；

v) SSYAMG (SEQ ID NO: 167)之CDR1序列、FVAAITWNGGTTY (SEQ ID NO: 197)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 229)之CDR3序列；或

vi) GRTFSSYAMG (SEQ ID NO: 177)之CDR1序列、AITWNGGTTY (SEQ ID NO: 207)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 240)之CDR3序列；

f) VHH6：

i) SDAMG (SEQ ID NO: 5)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 34)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 65)之CDR3序列；

ii) GSSVSSD (SEQ ID NO: 14)之CDR1序列、SGGGT (SEQ ID NO: 44)或GGG (SEQ ID NO: 264)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 76)或LTS (SEQ ID NO: 277)之CDR3序列；

iii) GSSVSSDA (SEQ ID NO: 24)之CDR1序列、ISGGGTT (SEQ ID NO: 54)之CDR2序列、及NHPLTSR (SEQ ID NO: 87)之CDR3序列；

iv) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 158)之CDR1序列、FISGGGTTTYADSVKG (SEQ ID NO: 188)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 219)之CDR3序列；

v) SSDAMG (SEQ ID NO: 168)之CDR1序列、WVAFISGGGTTT (SEQ ID NO: 198)之CDR2序列、及NHPLTS (SEQ ID NO: 230)之CDR3序列；或

vi) GSSVSSDAMG (SEQ ID NO: 178)之CDR1序列、FISGGGTTT (SEQ ID NO: 208)之CDR2序列、及PLTSR (SEQ ID NO: 241)之CDR3序列；

g) VHH7：

i) INVMG (SEQ ID NO: 6)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)之CDR3序列；

ii) RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)之CDR1序列、TGGGS (SEQ ID NO: 45)或GGG (SEQ ID NO: 265)之CDR2序列、及

MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)或VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)之CDR3序列；

iii) RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)之CDR1序列、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)之CDR3序列；

iv) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)之CDR1序列、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)之CDR3序列；

v) SINVMG (SEQ ID NO: 169)之CDR1序列、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)之CDR2序列、及ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)之CDR3序列；或

vi) RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)之CDR1序列、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)之CDR2序列、及MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)之CDR3序列；

h) VHH9：

i) TYRMG (SEQ ID NO: 7)之CDR1序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 67)或QRGY (SEQ ID NO: 271)之CDR3序列；

ii) GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)之CDR1序列、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)或WSGG (SEQ ID NO: 266)之CDR2序列、及DQRGY (SEQ ID NO: 78)或RG (SEQ ID NO: 279)之CDR3序列；

iii) GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26) 之 CDR1 序列、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)之CDR2序列、及NDQRGY (SEQ ID NO: 89)之CDR3序列；

iv) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 221)之CDR3序列；

v) STYRMG (SEQ ID NO: 170) 之 CDR1 序列、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)之CDR2序列、及NDQRG (SEQ ID NO: 232)之CDR3序列；或

vi) GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180) 之 CDR1 序列、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)之CDR2序列、及QRGY (SEQ ID NO: 243)之CDR3序列；

i) VHH10：

i) RYAMG (SEQ ID NO: 8) 之 CDR1 序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)之CDR3序列；

ii) GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)之CDR1序列、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)或WSGS (SEQ ID NO: 267)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)或PFNQG (SEQ ID NO: 280)之

CDR3序列；

iii) GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)之CDR1序列、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)之CDR2序列、及AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)之CDR3序列；

iv) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 161)之CDR1序列、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)之CDR3序列；

v) TRYAMG (SEQ ID NO: 171)之CDR1序列、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)之CDR2序列、及AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)之CDR3序列；或

vi) GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)之CDR1序列、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)之CDR2序列、及DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)之CDR3序列；

j) VHH11：

i) FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)或TYRMG (SEQ ID NO: 259)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)之CDR3序列；

ii) GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)之CDR1序列、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)或WSGG (SEQ ID NO: 268)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 80)或LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)之CDR3序列；

iii) GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)之CDR1序列、

IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)之CDR3序列；

iv) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)之CDR1序列、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)之CDR3序列；

v) TTYRMG (SEQ ID NO: 172)之CDR1序列、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)之CDR2序列、及AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)之CDR3序列；或

vi) GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)之CDR1序列、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)之CDR2序列、及DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)之CDR3序列；及

k) VHH12：

i) FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)之CDR3序列；

ii) GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)之CDR1序列、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)或WNGG (SEQ ID NO: 269)之CDR2序列、及ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)或RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)之CDR3序列；

iii) GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)之CDR1序列、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)之CDR3序列；

iv) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)之CDR1序列、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)之CDR3序列；

v) SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)之CDR1序列、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)之CDR2序列、及AAARYYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)之CDR3序列；或

vi) GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)之CDR1序列、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)之CDR2序列、及ARYYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)之CDR3序列。

【請求項131】

如請求項102至130中任一項之系統，其中該單域抗體包含自包含下列之序列的單域抗體中任一者之架構衍生的架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM

NSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYR QAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGL KPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、 QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、 EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、 EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或 QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYA

MGWFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTA

TLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS

(SEQ ID NO: 103)。

【請求項132】

如請求項102至130中任一項之系統，其中該單域抗體包含含有與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列之架構：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAP GQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGW YRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM NSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWY RQAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSG LKPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR

AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAP GKERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKP EDTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMG WFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLR MNSLQPDDTAVYYCAAARYYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項133】

如請求項102至132中任一項之系統，其中該單域抗體包含與下列之序列具有至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%序列同一性的序列：QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQERE

FVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPE
DTAVYYCAAGSIDLNWYGGMDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
93)、EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAP
GQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQM
NSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLNEYATWGQGTQVTVSS (SEQ
ID NO: 94)、QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINVMGW
YRQAPGKQRELVARINGGGITHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQM
NSLKPEDTAAYYCKADVFGSSGYVETYWGQGTQVTVSS (SEQ ID
NO: 95)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTSVSSNAMGWYR
QAPGKQREWVGFIDRIATTTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGL
KPEDTAVYYCNHPLTARWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 96)、
QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKERE
FVAAITWNGGTTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA
VYYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 97)、
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSSVSSDAMGWYRQAPGNQR
AWVAFISGGGTTTYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTA
VYYCNHPLTSRWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 98)、
EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSIGSINVMGWYRQAPGKQRD
LVARITGGGSTHYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVY
YCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO:
99)、QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGRTFSTYRMGWFRQAPG
KERSFVAAISWSGGSTTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPE
DTAVYYCNDQRGYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)、

EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFTRYAMGWFRQAPGKERS FVAAISWSGSSAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAV YYCAADPFNQGYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 101)、EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTTYRMGWFRQAPGKERE FVAAIRWSGGRTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTA VYYCAADLAEYSGTYSSPADSPAGYDYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 102)、或QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMG WFRQAPGKEREFVASITWNGGSTSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLR MNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPANYWGQGTQVTVSS (SEQ ID NO: 103)。

【請求項134】

如請求項102至133中任一項之系統，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

【請求項135】

如請求項134之系統，其進一步包含連接子，該連接子係在該單域抗體與該藥劑之間。

【請求項136】

如請求項135之系統，其中該連接子係多肽。

【請求項137】

如請求項136之系統，其中該連接子係可撓性連接子，該可撓性連接子包含選自由EPKTPKPQPQPQLQPQPNPTTESKSPK (SEQ ID NO: 130)、(EAAAK)n (SEQ ID NO: 147)、(GGGGS)n (SEQ ID NO: 147)、及(GGGS)n (SEQ ID NO: 149)所組成之群組的序列，其中n係1至20之整

數。

【請求項138】

如請求項134至137中任一項之系統，其中該單域抗體經化學接合至該藥劑。

【請求項139】

如請求項134至137中任一項之系統，其中該單域抗體經非共價鍵結至該藥劑。

【請求項140】

如請求項102至139中任一項之系統，其中該系統不會抑制pIgR介導的IgA胞吞轉送。

【請求項141】

如請求項140之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR1序列：SNAMG (SEQ ID NO: 3)、INVMG (SEQ ID NO: 6)、TYRMG (SEQ ID NO: 7)、RYAMG (SEQ ID NO: 8)、FTTYRMG (SEQ ID NO: 258)、TYRMG (SEQ ID NO: 259)、FNTYAMG (SEQ ID NO: 9)、GTSVSSN (SEQ ID NO: 12)、GRTFSSY (SEQ ID NO: 13)、RSIGSIN (SEQ ID NO: 15)、GRTFSTY (SEQ ID NO: 16)、GFTFTRY (SEQ ID NO: 17)、GRTFTTY (SEQ ID NO: 18)、GRTLSFNTY (SEQ ID NO: 19)、GTSVSSNA (SEQ ID NO: 22)、RSIGSINV (SEQ ID NO: 25)、GRTFSTYR (SEQ ID NO: 26)、GFTFTRYA (SEQ ID NO: 27)、GRTFTTYR (SEQ ID NO: 28)、GRTLSFNTYA (SEQ ID NO: 29)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 156)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 159)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 160)、GFTFTRYAMG (SEQ ID

NO: 161)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 162)、GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 163)、SSNAMG (SEQ ID NO: 166)、SINVMG (SEQ ID NO: 169)、STYRMG (SEQ ID NO: 170)、TRYAMG (SEQ ID NO: 171)、TTYRMG (SEQ ID NO: 172)、SFNTYAMG (SEQ ID NO: 173)、GTSVSSNAMG (SEQ ID NO: 176)、RSIGSINVMG (SEQ ID NO: 179)、GRTFSTYRMG (SEQ ID NO: 180)、GFTFTRYAMG (SEQ ID NO: 181)、GRTFTTYRMG (SEQ ID NO: 182)、或GRTLSFNTYAMG (SEQ ID NO: 183)。

【請求項142】

如請求項140或請求項141之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR2序列：FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO: 32)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 35)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 36)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 37)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 38)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 39)、DRIAT (SEQ ID NO: 42)、RIA (SEQ ID NO: 262)、TGGGS (SEQ ID NO: 45)、GGG (SEQ ID NO: 265)、SWSGGS (SEQ ID NO: 46)、WSGG (SEQ ID NO: 266)、SWSGSS (SEQ ID NO: 47)、WSGS (SEQ ID NO: 267)、RWSGGR (SEQ ID NO: 48)、WSGG (SEQ ID NO: 268)、TWNGGS (SEQ ID NO: 49)、WNGG (SEQ ID NO: 269)、IDRIATT (SEQ ID NO: 52)、ITGGGST (SEQ ID NO: 55)、ISWSGGST (SEQ ID NO: 56)、ISWSGSSA (SEQ ID NO: 57)、IRWSGGRT (SEQ ID NO: 58)、ITWNGGST (SEQ ID NO: 59)、FIDRIATTTIATSVKG (SEQ ID NO:

186)、RITGGGSTHYAESVKG (SEQ ID NO: 189)、AISWSGGSTTYADPVKG (SEQ ID NO: 190)、AISWSGSSAGYGDSVKG (SEQ ID NO: 191)、AIRWSGGRTLYADSVKG (SEQ ID NO: 192)、SITWNGGSTSYADSVKG (SEQ ID NO: 193)、WVGFIDRIATTT (SEQ ID NO: 196)、LVARITGGGSTH (SEQ ID NO: 199)、FVAAISWSGGSTT (SEQ ID NO: 200)、FVAAISWSGSSAG (SEQ ID NO: 201)、FVAAIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 202)、FVASITWNGGSTS (SEQ ID NO: 203)、FIDRIATTT (SEQ ID NO: 206)、RITGGGSTH (SEQ ID NO: 209)、AISWSGGSTT (SEQ ID NO: 210)、AISWSGSSAG (SEQ ID NO: 211)、AIRWSGGRTL (SEQ ID NO: 212)、SITWNGGSTS (SEQ ID NO: 213)。

【請求項143】

如請求項140至142中任一項之系統，其中該單域抗體包含下列之CDR3序列：PLTAR (SEQ ID NO: 63)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 66)、DQRGY (SEQ ID NO: 67)、QRGY (SEQ ID NO: 271)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 68)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 69)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 70)、PLTAR (SEQ ID NO: 74)、LTA (SEQ ID NO: 275)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 77)、VNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 278)、DQRGY (SEQ ID NO: 78)、RG (SEQ ID NO: 279)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 79)、PFNQG (SEQ ID NO: 280)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY

(SEQ ID NO: 80)、LAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 281)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 81)、RYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 282)、NHPLTAR (SEQ ID NO: 85)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 88)、NDQRGY (SEQ ID NO: 89)、AADPFNQGY (SEQ ID NO: 90)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 91)、AAARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 92)、PLTAR (SEQ ID NO: 217)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 220)、QRGY (SEQ ID NO: 221)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 222)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 223)、ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 224)、NHPLTA (SEQ ID NO: 228)、ASMVNPIITAWGTIGVREIPDYD (SEQ ID NO: 231)、NDQRG (SEQ ID NO: 232)、AADPFNQG (SEQ ID NO: 233)、AADLAEYSGTYSSPADSPAGYD (SEQ ID NO: 234)、AAARYYVSGTYFPAN (SEQ ID NO: 235)、PLTAR (SEQ ID NO: 239)、MVNPIITAWGTIGVREIPDYDY (SEQ ID NO: 242)、QRGY (SEQ ID NO: 243)、DPFNQGY (SEQ ID NO: 244)、DLAEYSGTYSSPADSPAGYDY (SEQ ID NO: 245)、或ARYYVSGTYFPANY (SEQ ID NO: 246)。

【請求項144】

一種系統，其包含用於將分子提供至對象之固有層的構件。

【請求項145】

如請求項144之系統，其中該分子包含藥劑及結合至pIgR之單域抗

體。

【請求項146】

如請求項145之系統，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、疫苗、小分子、多核苷酸、放射性同位素、毒素、酶、抗凝血劑、荷爾蒙、細胞介素、消炎分子、RNAi、抗生素、或抗體-抗生素接合物。

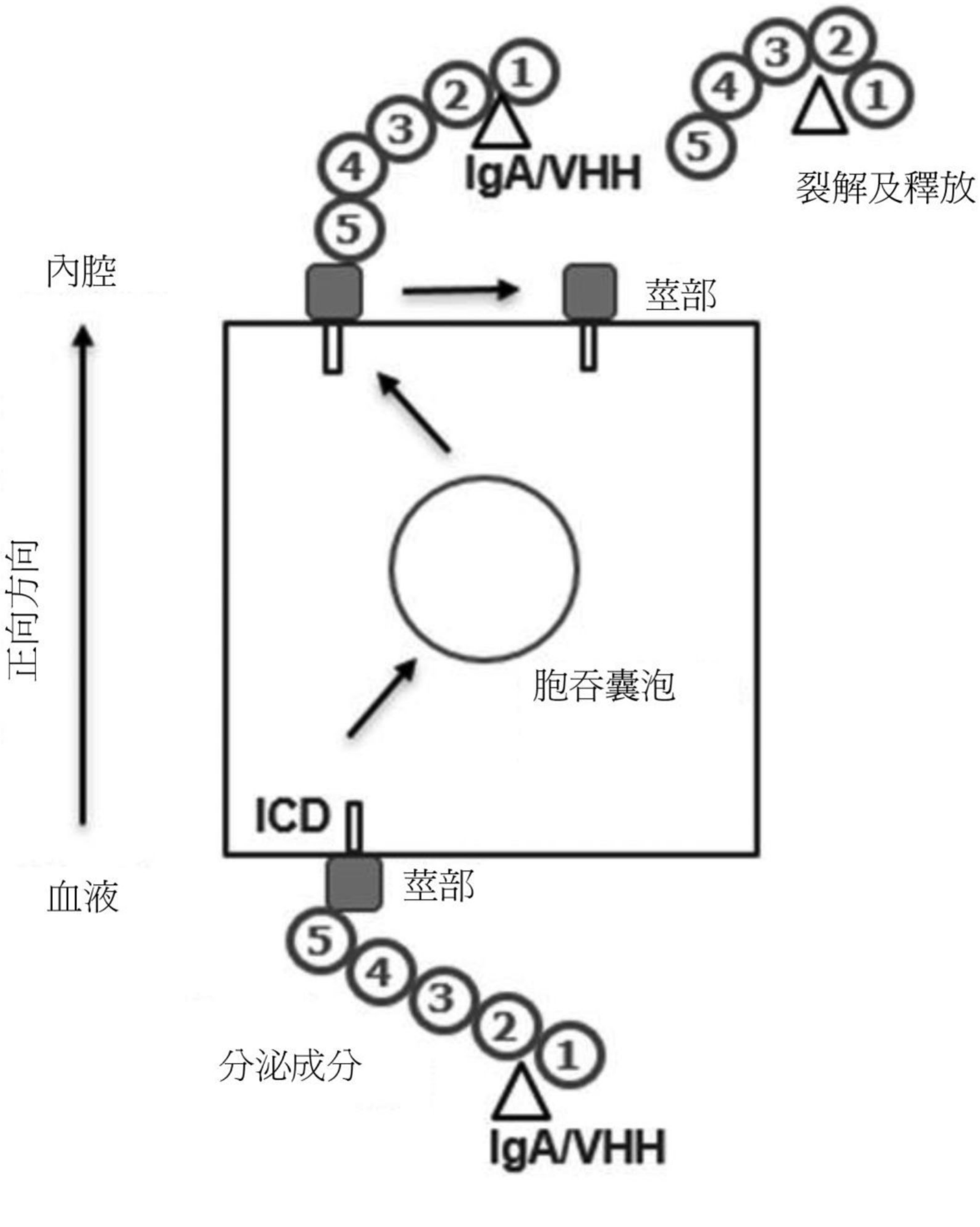
【請求項147】

如請求項144至146中任一項之系統，其中該藥劑係抗體或其片段、肽、或疫苗。

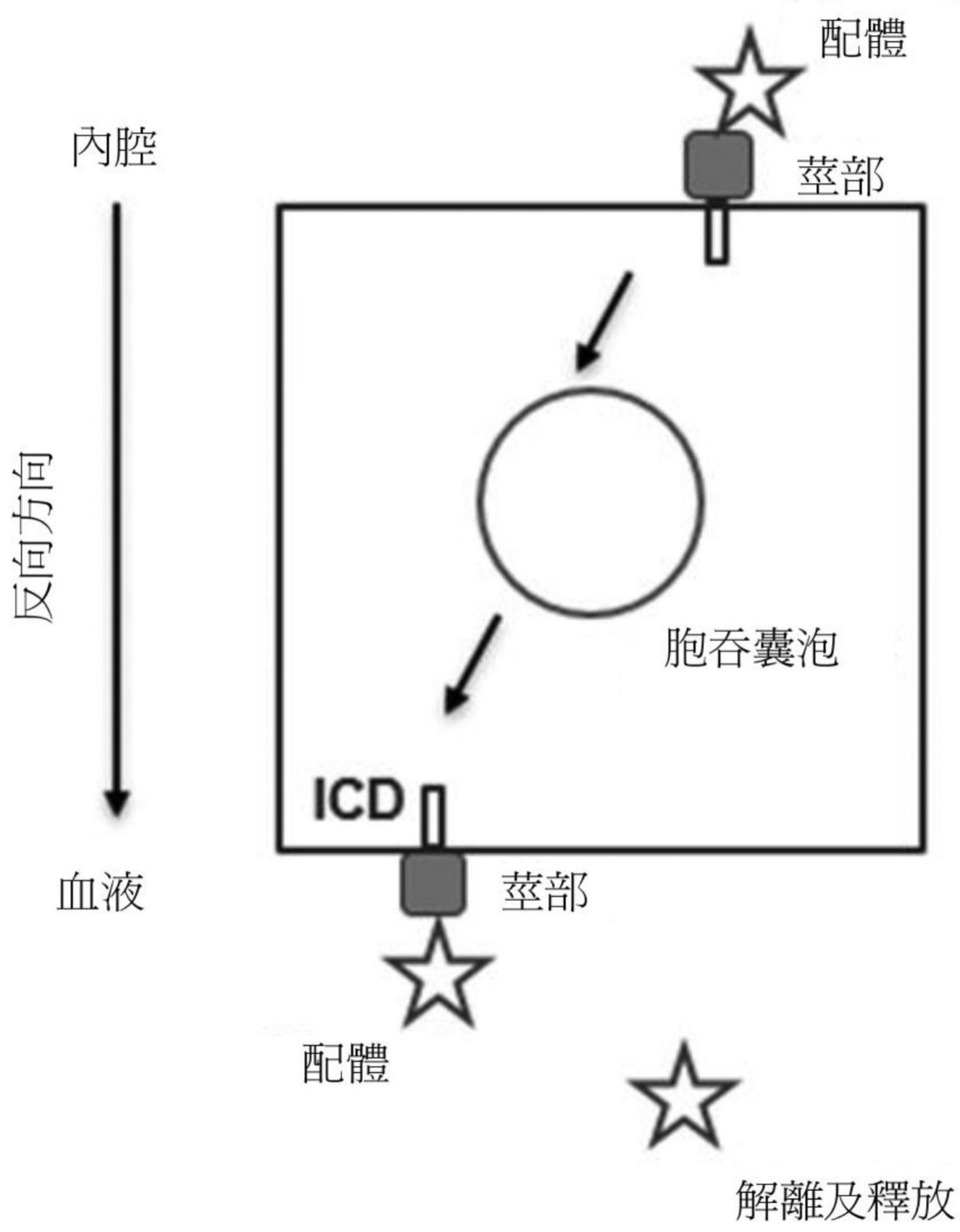
【請求項148】

如請求項145至147中任一項之系統，其中該單域抗體經基因融合或化學接合至該藥劑。

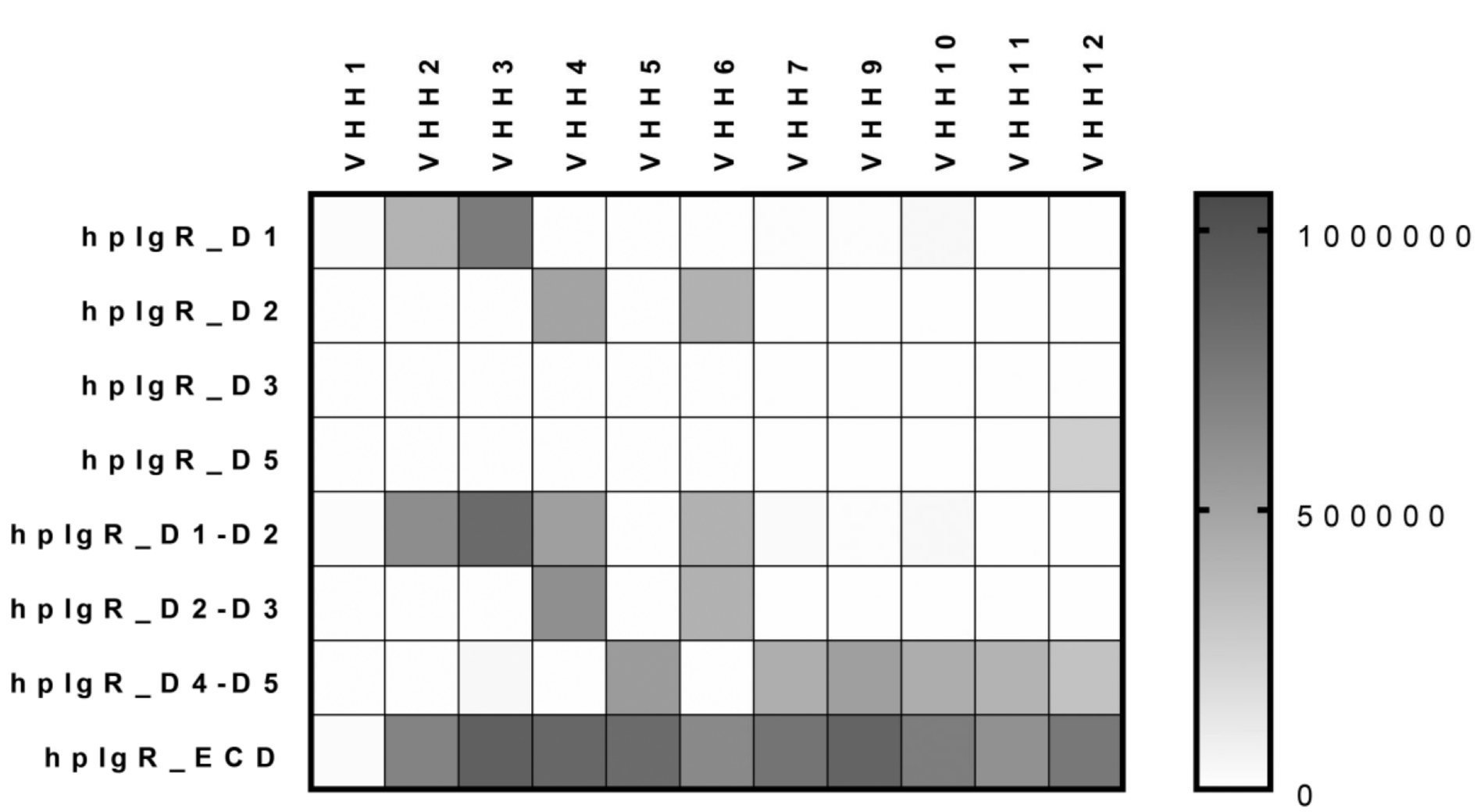
【發明圖式】



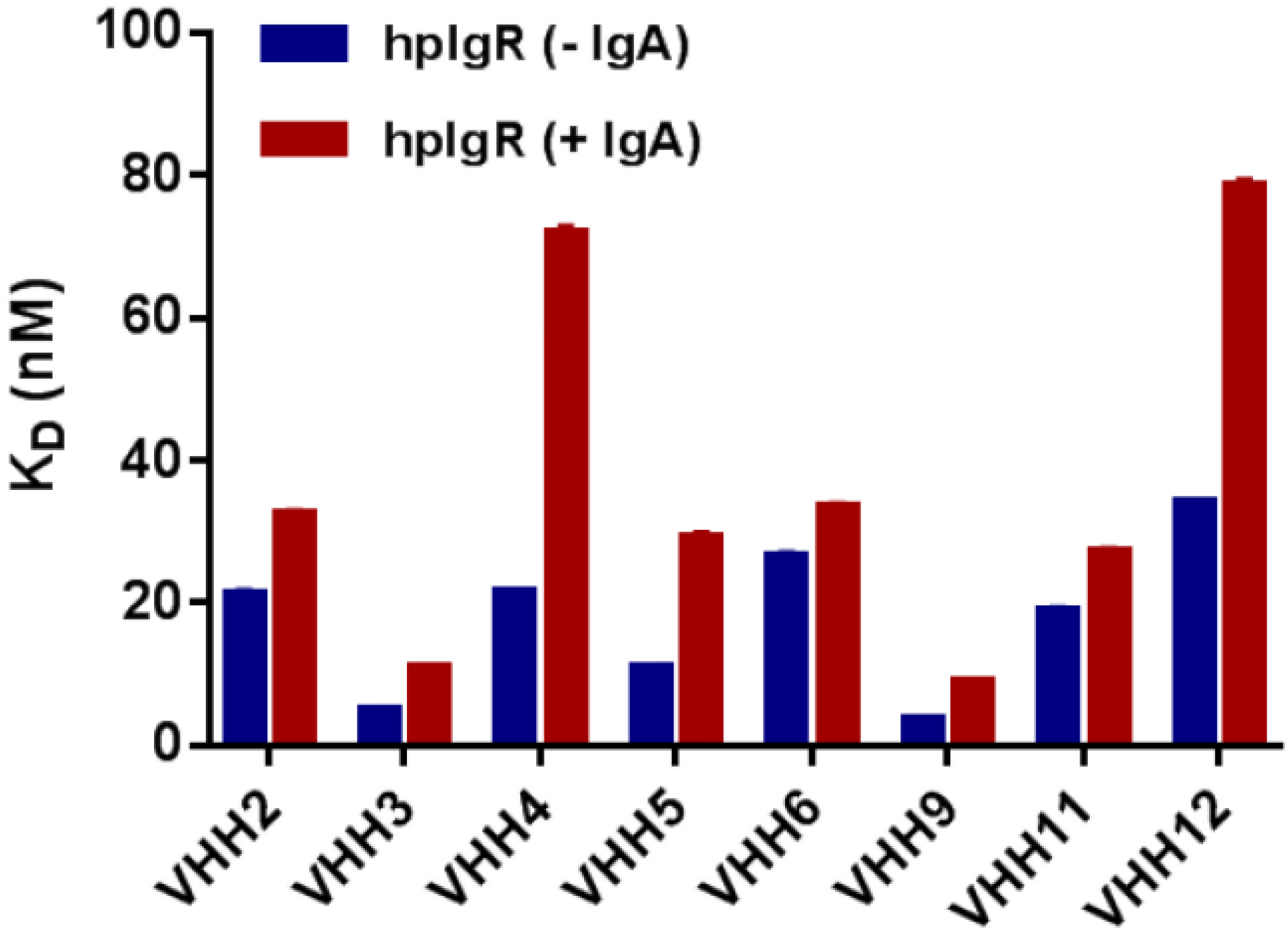
【圖1A】



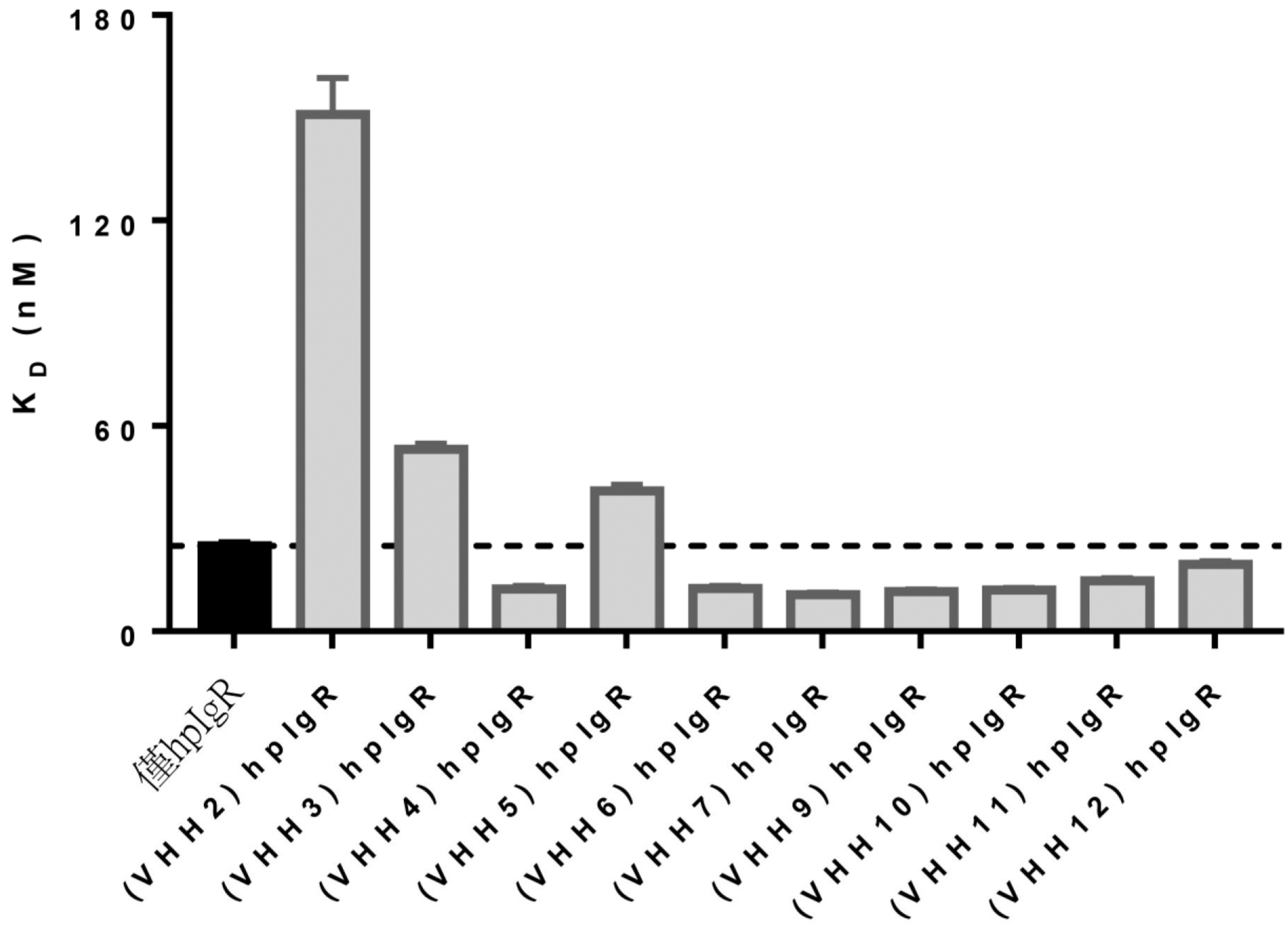
【圖1B】


V H H 1
V H H 2
V H H 3
V H H 4
V H H 5
V H H 6
V H H 7
V H H 9
V H H 10
V H H 11
V H H 12
hplgR_D1
hplgR_D2
hplgR_D3
hplgR_D5
hplgR_D1-D2
hplgR_D2-D3
hplgR_D4-D5
hplgR_ECD
1000000
500000
0

【圖2】

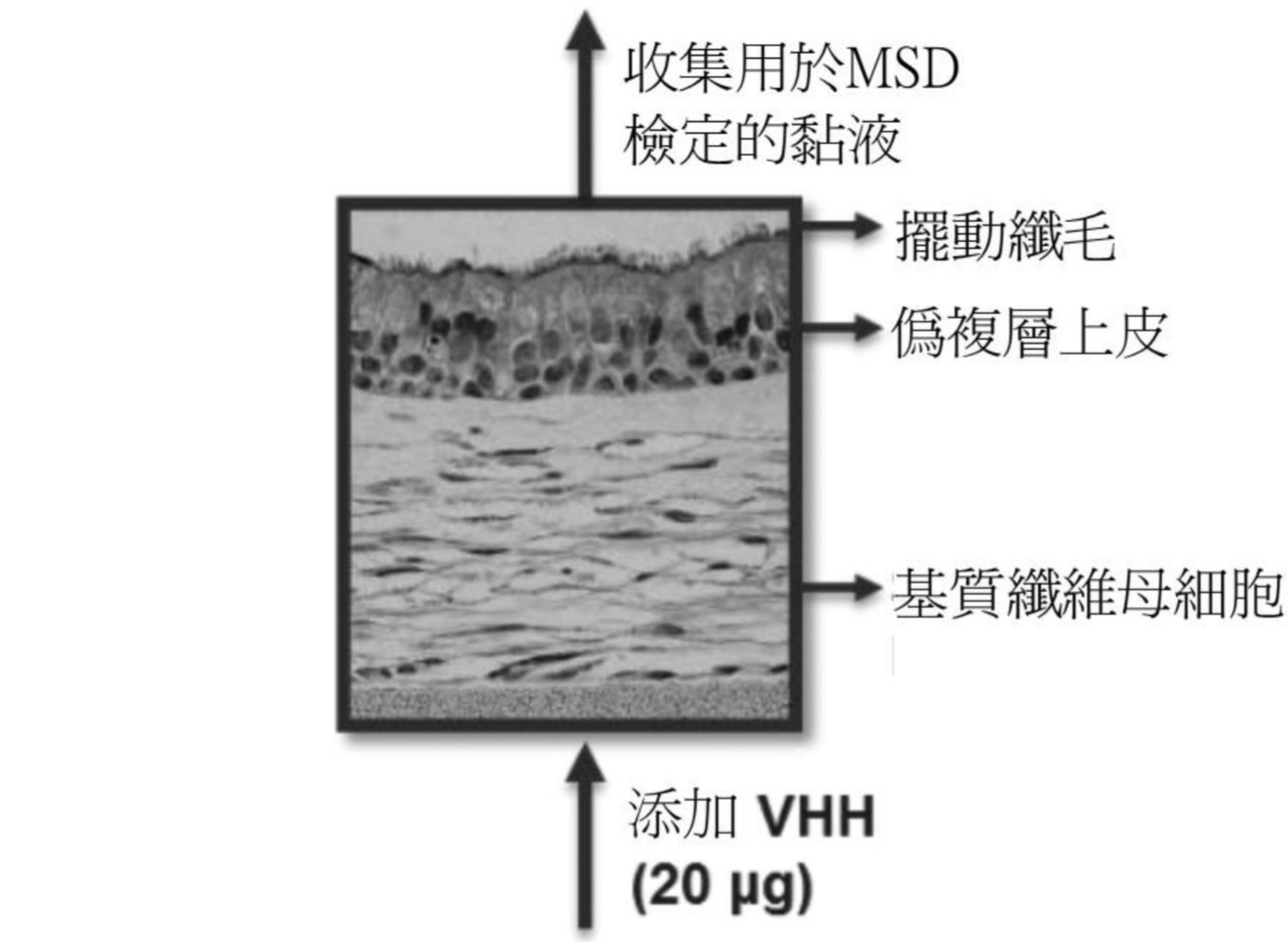

hpIgR (- IgA)
hpIgR (+ IgA)
K_D (nM)
100
80
60
40
20
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH9
VHH11
VHH12

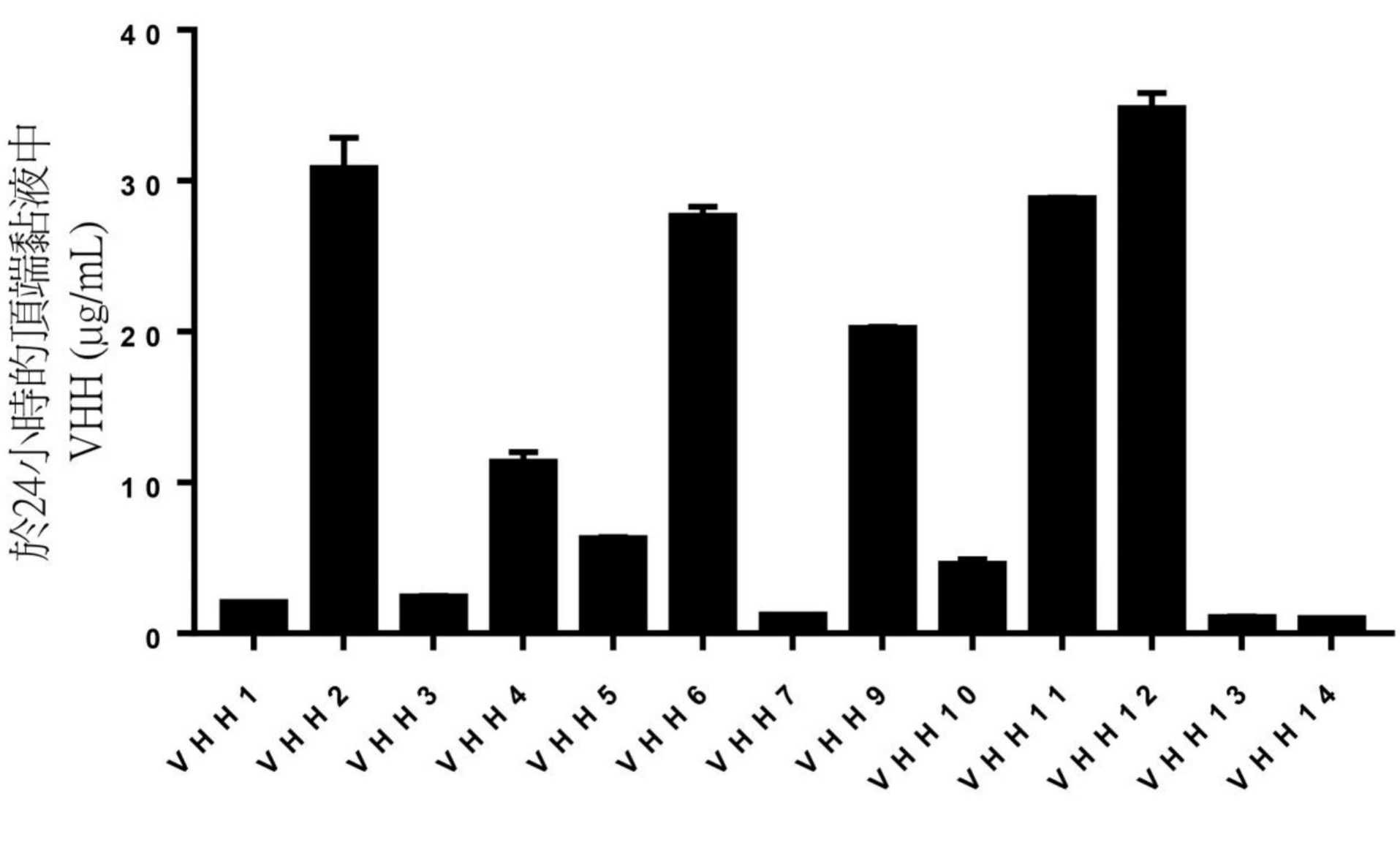
【圖3A】



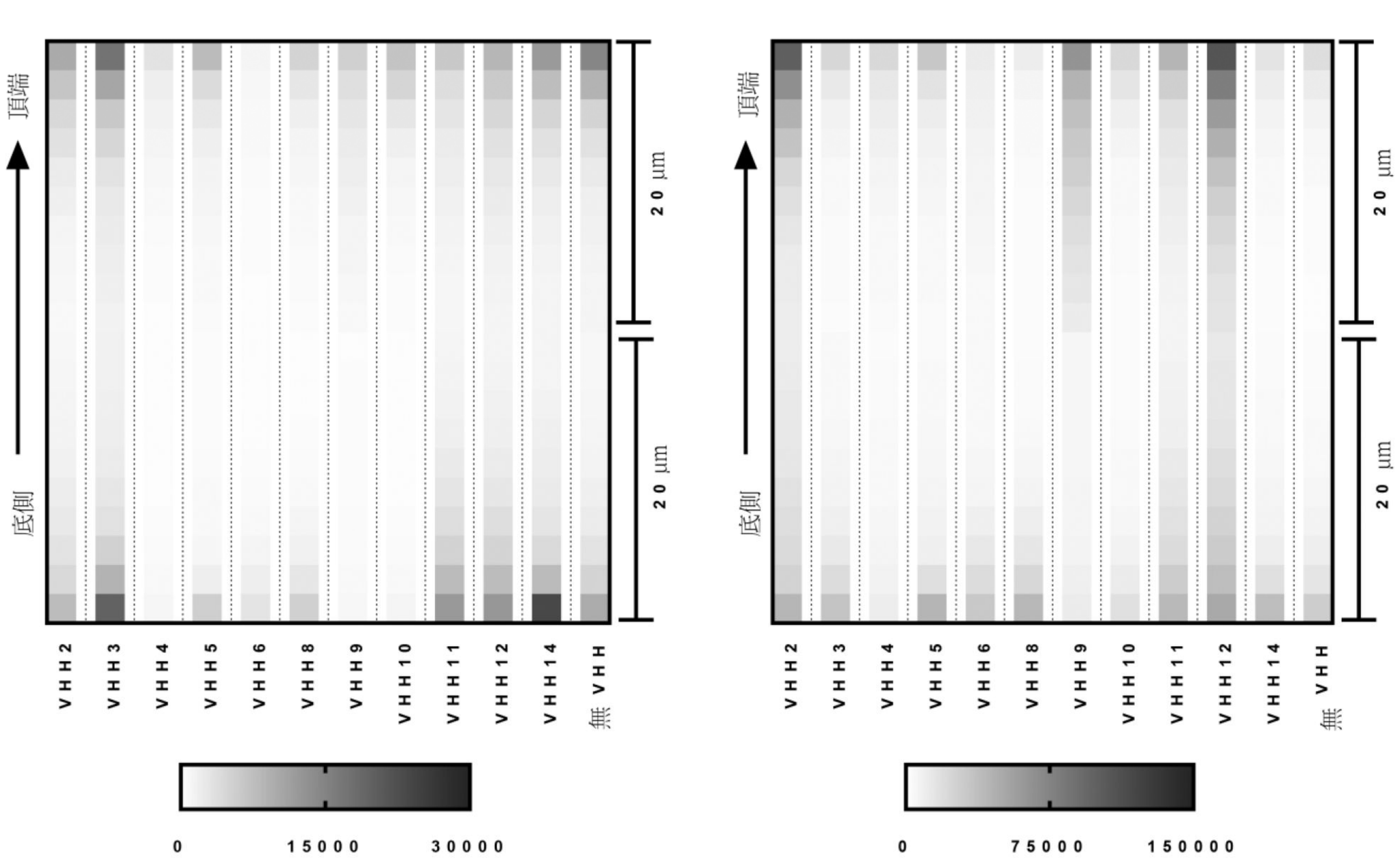
與固定化IgA的結合

【圖3B】

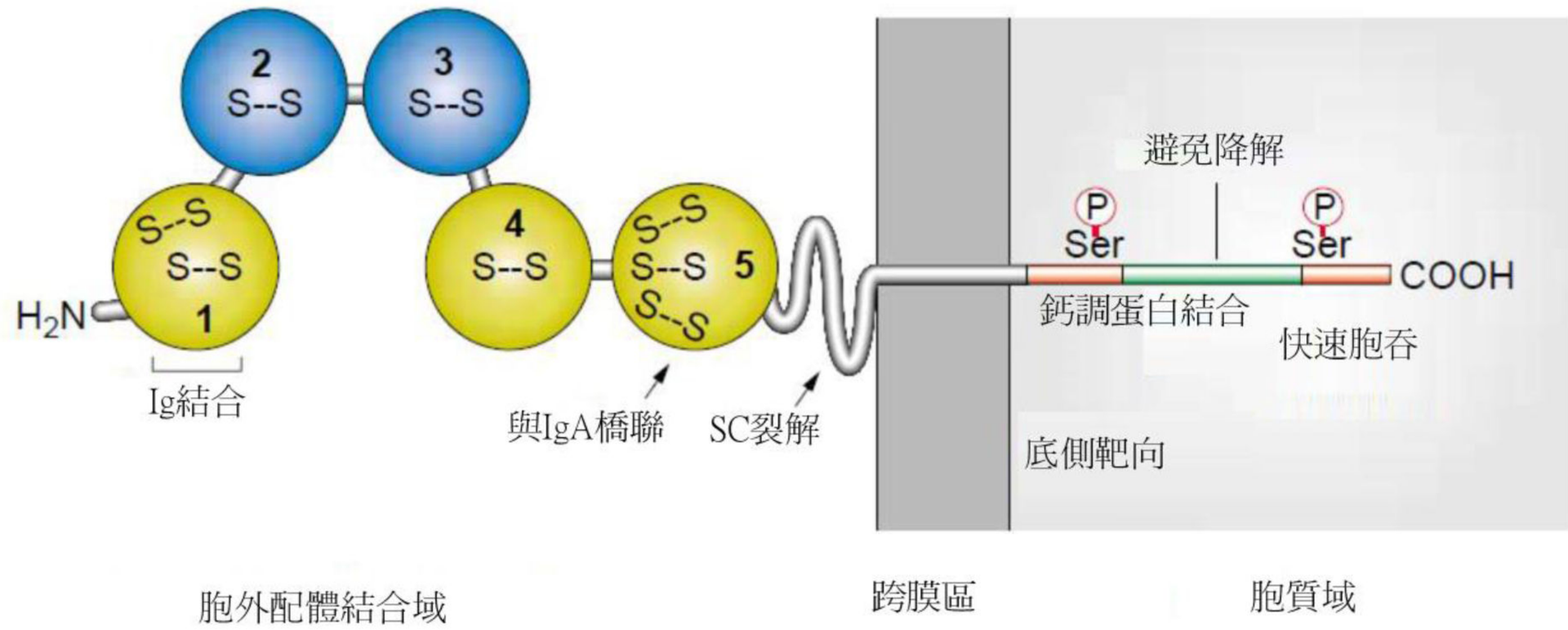

收集用於MSD
檢定的黏液
擺動纖毛
僞複層上皮
基質纖維母細胞
添加 VHH
(20 µg)


於24小時的頂端黏液中
VHH (µg/mL)
40
30
20
10
0
VHH1
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH13
VHH14

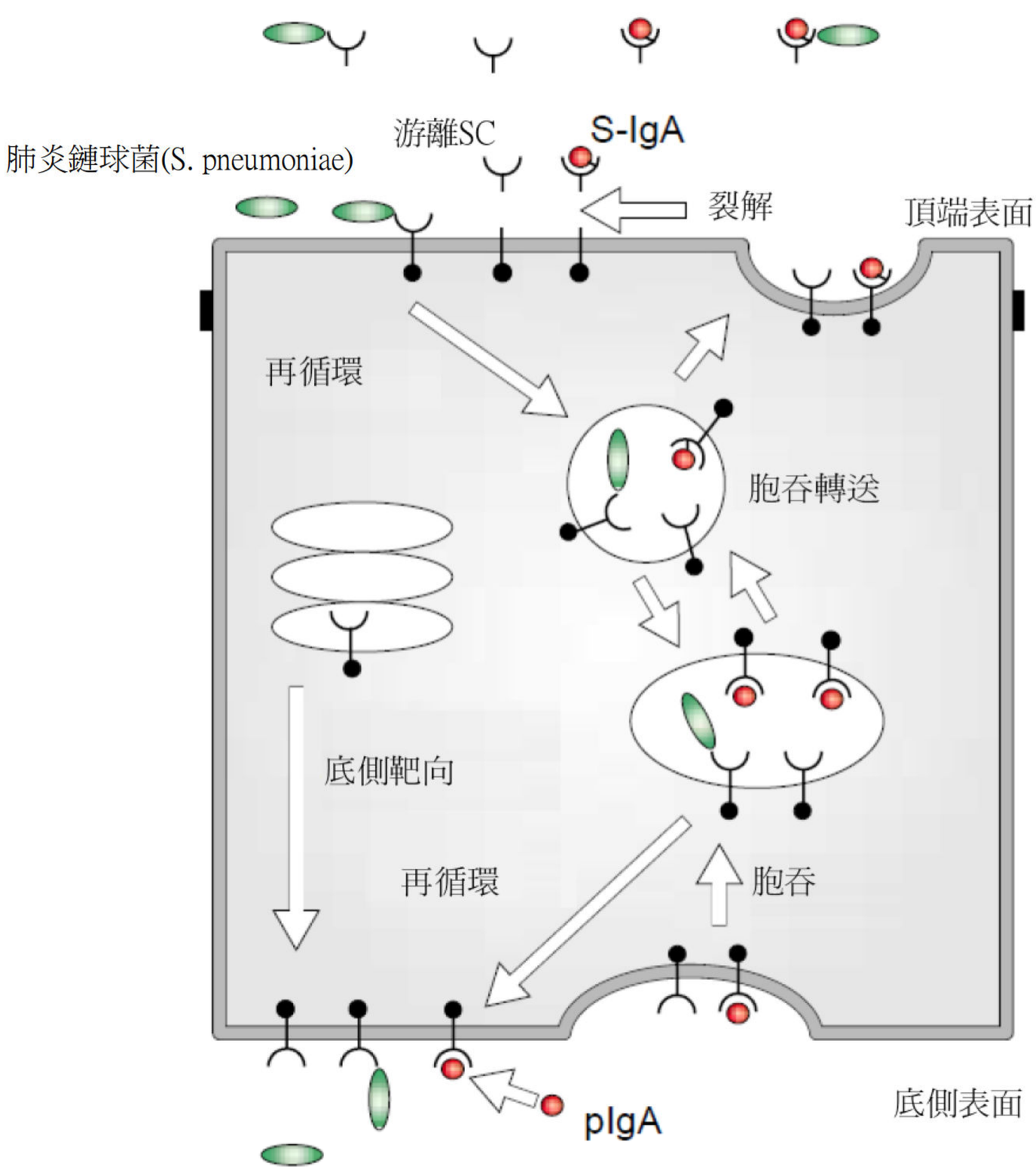
【圖4】


頂端
底側
20 μm
20 μm
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH14
無VHH
0
15000
30000
AF488強度 - hpIgR
頂端
底側
20 μm
20 μm
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
VHH14
無VHH
0
75000
150000
AF647強度 - VHH

【圖5】

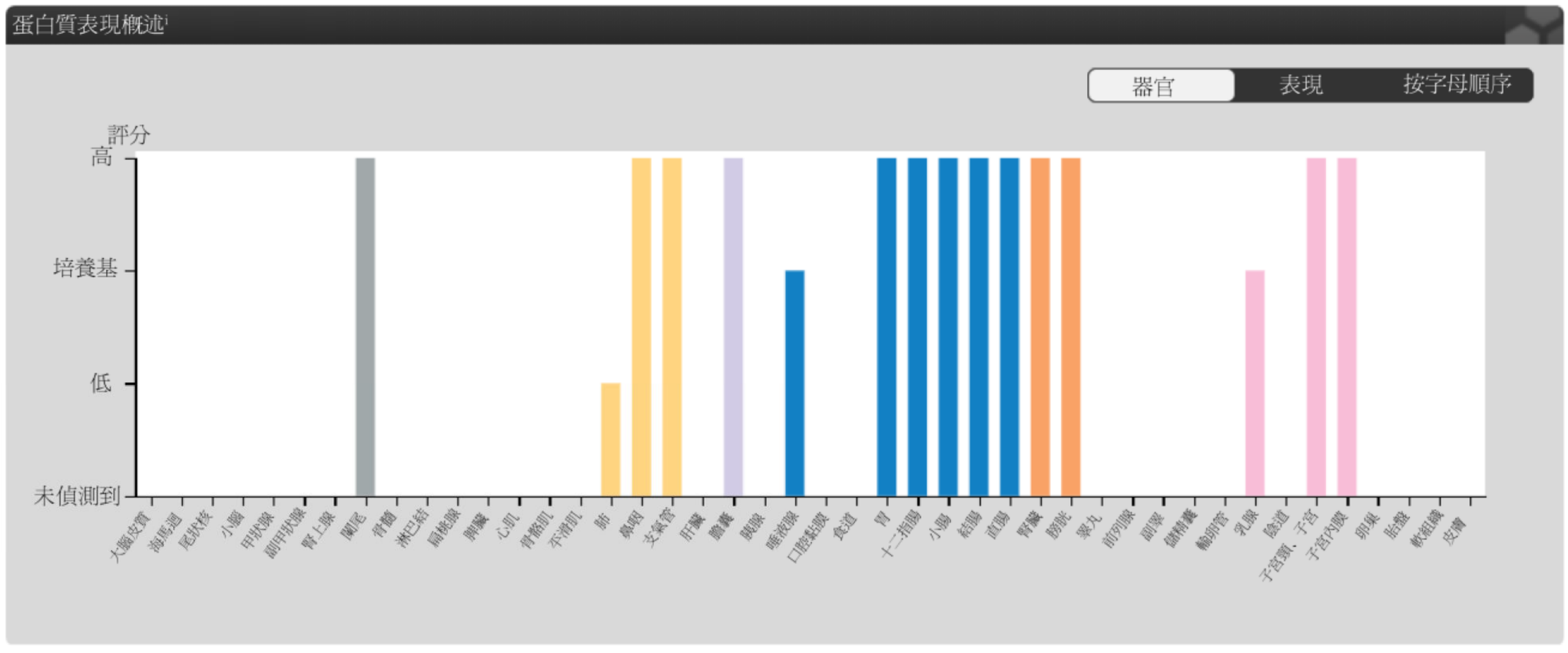

2
S--S
3
S--S
S--S
S--S
1
H2N
4
S--S
S--S
S--S
5
S--S
避免降解
P
Ser
P
Ser
COOH
鈣調蛋白結合
快速胞吞
底側靶向
Ig結合
與IgA橋聯
SC裂解
胞外配體結合域
跨膜區
胞質域

【圖6A】


肺炎鏈球菌(S. pneumoniae)
游離SC
S-IgA
裂解
頂端表面
再循環
胞吞轉送
底側靶向
再循環
胞吞
pIgA
底側表面

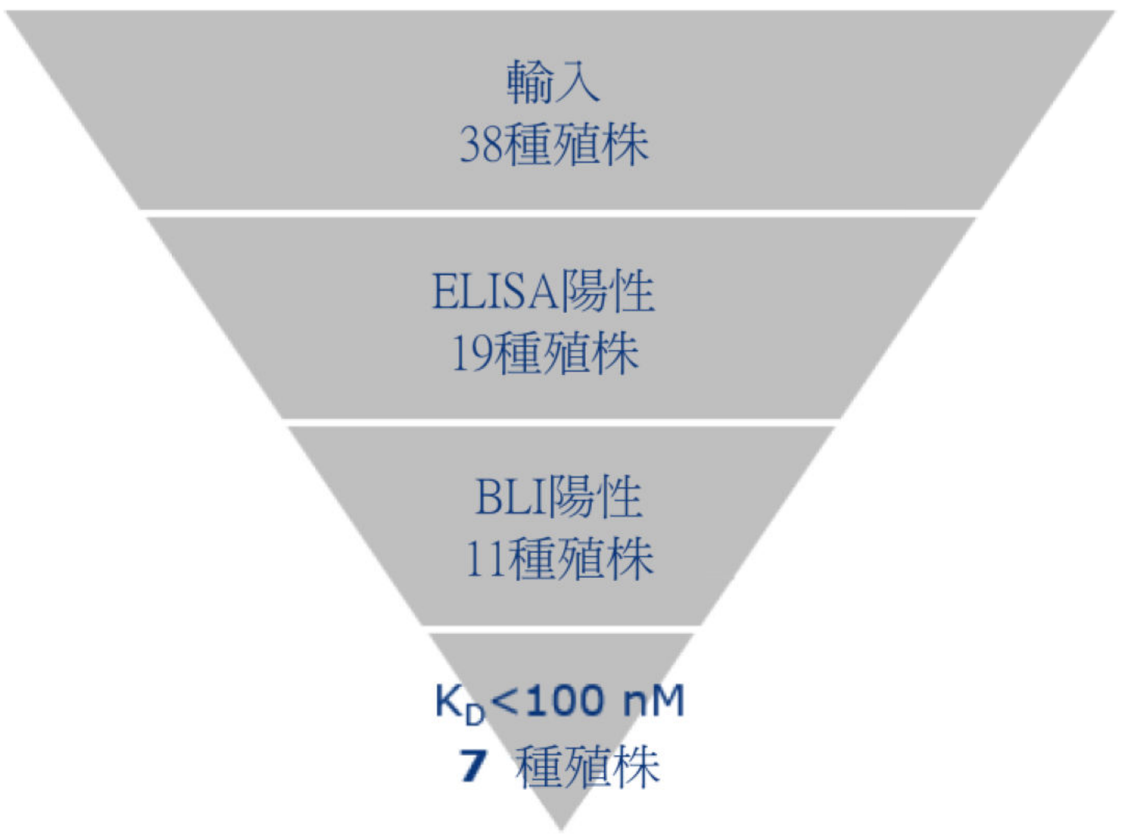
【圖6B】

202122108



【圖7】

自mpIgR抗原產生的VHH

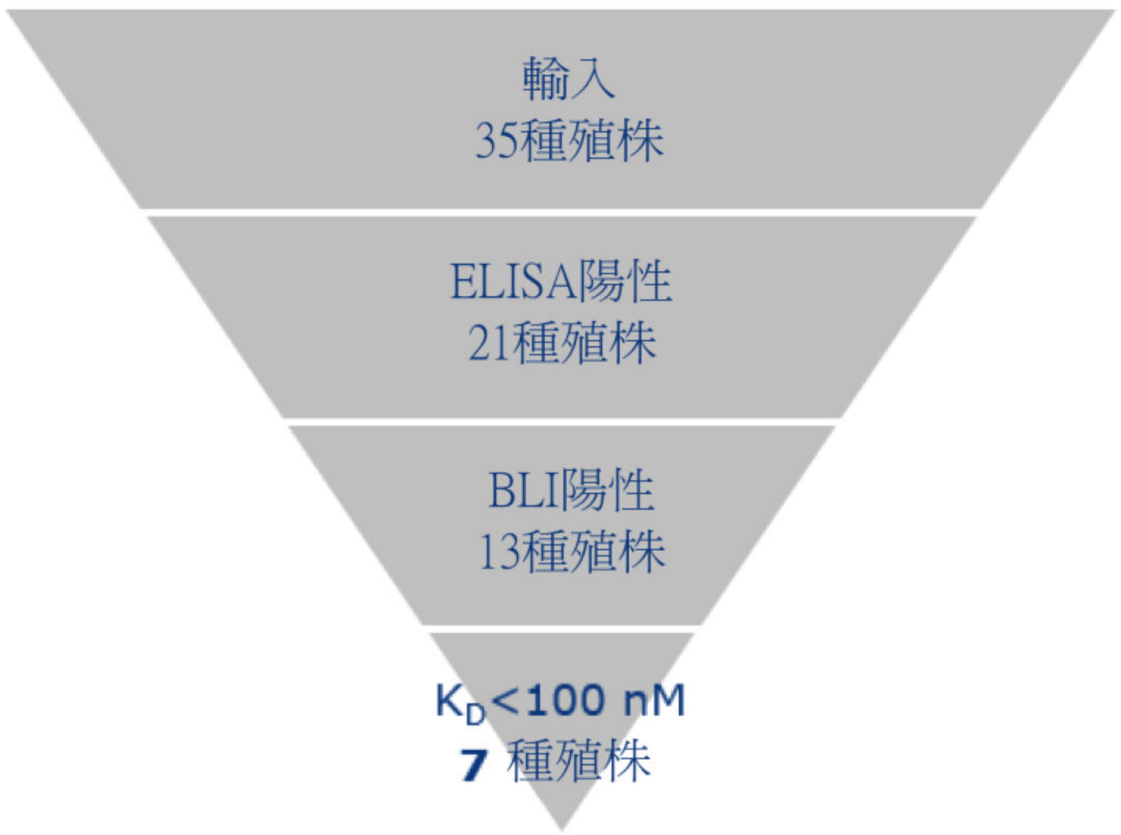


K_D 值(nM)

VHH#	mpIgR	hpIgR
072	13	75
089	2	-
140	7	-
167	58	-
220	1	-
338	1	22
428	70	-

【圖8】

自hpIgR抗原產生的VHH

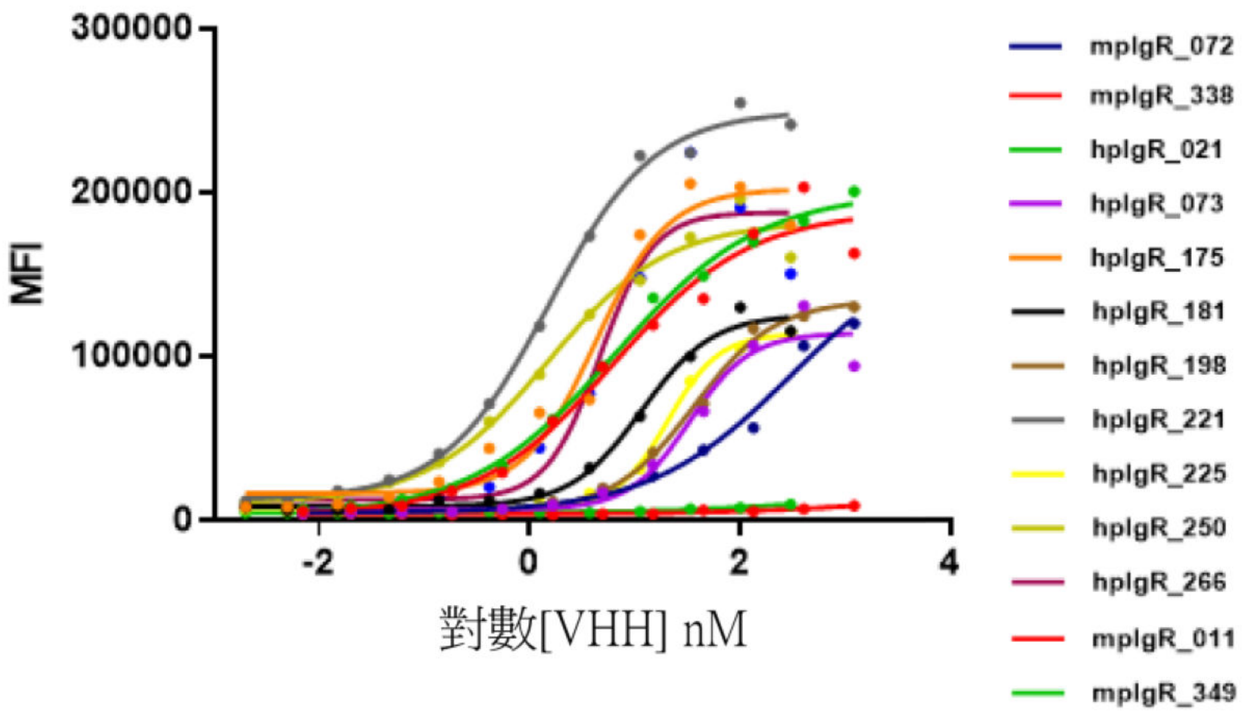


K_D 值(nM)

VHH#	hpIgR	mpIgR
021	5	40
073	22	-
175	11	-
181	27	-
221	4	-
250	19	-
266	34	-

【圖9】

VHH分子與MDCK-hpIgR細胞的結合

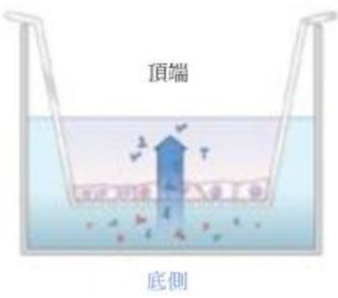


VHH	EC_{50} (nM)
mpIgR_072	298.8
mpIgR_338	6.3
hpIgR_021	6.4
hpIgR_073	32.9
hpIgR_175	4.3
hpIgR_181	11.5
hpIgR_198	36.4
hpIgR_221	1.5
hpIgR_225	20.4
hpIgR_250	1.5
hpIgR_266	4.6

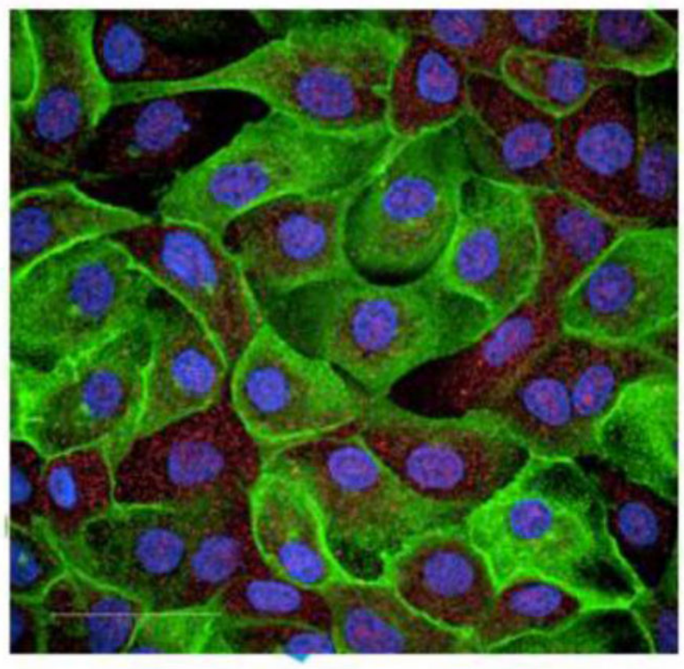
【圖10】

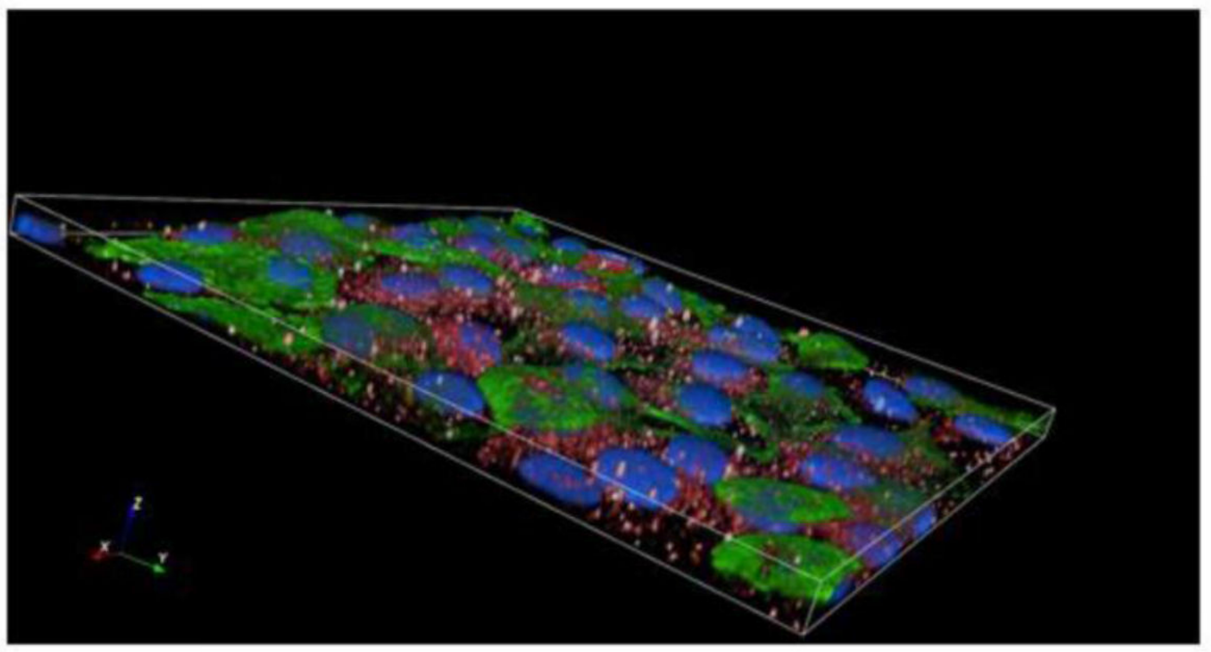
MDCK-hpIgR細胞形成極化單層

- 染色顯示hpIgR位於細胞單層之表面及內部
- 單層內hpIgR染色的分布並不均勻
- 初始實驗顯示hpIgR受體密度係~6000個/細胞



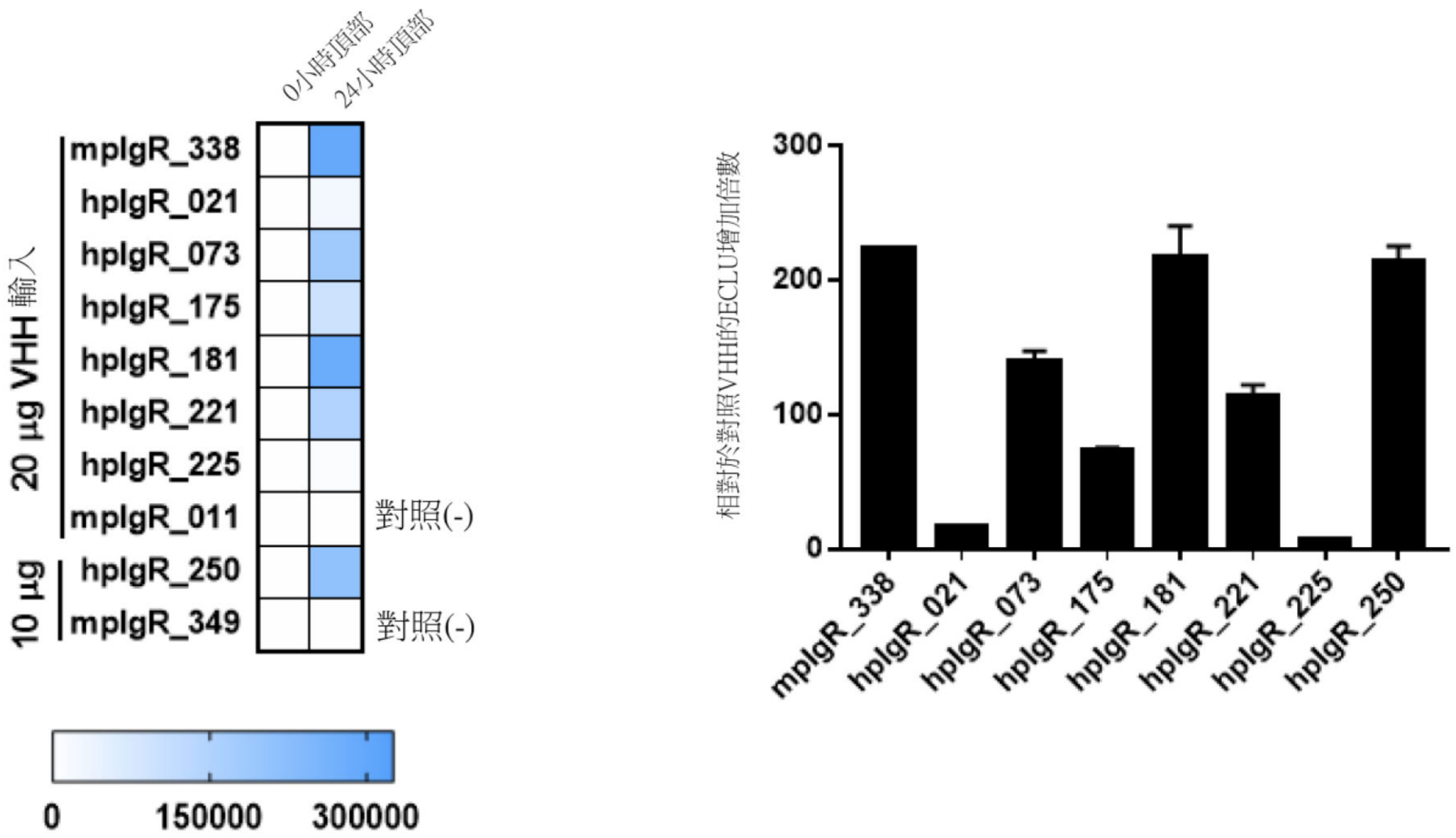
- 藍色-Hoechst
- 綠色-抗PIGR
- 紅色-抗Rab5



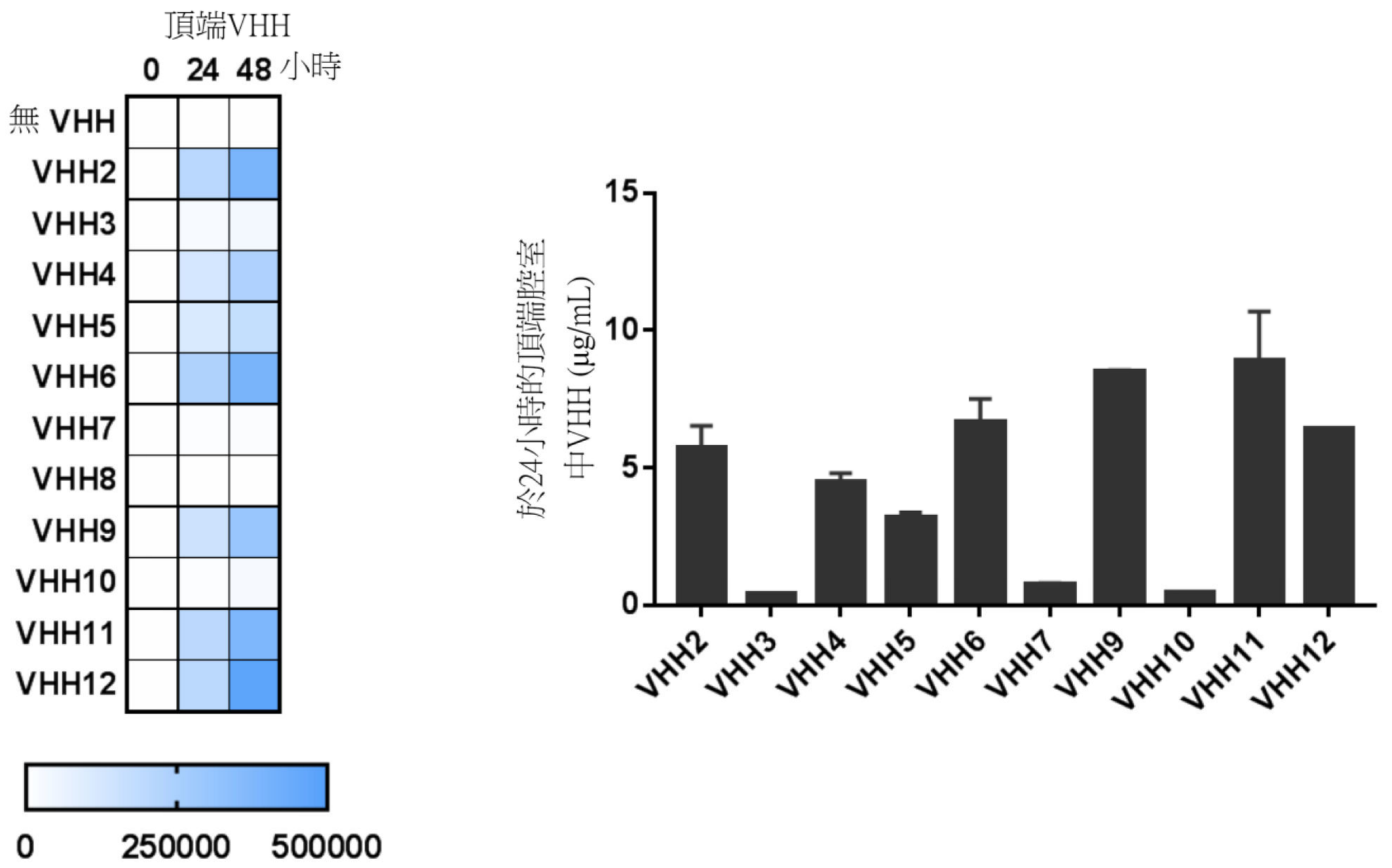


【圖11】

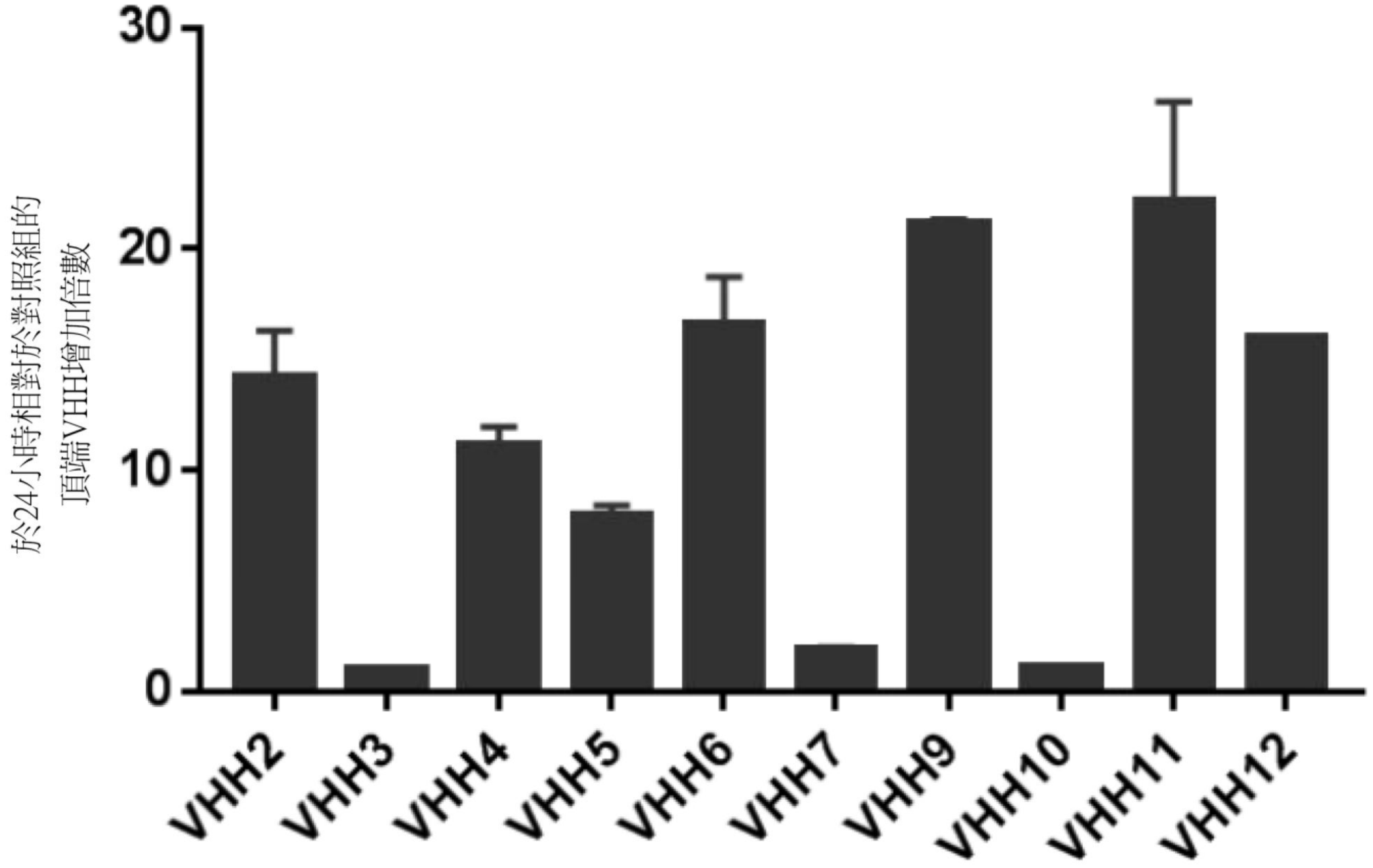
使用MDCK-hpIgR細胞進行的VHH胞吞轉送檢定



【圖12A】

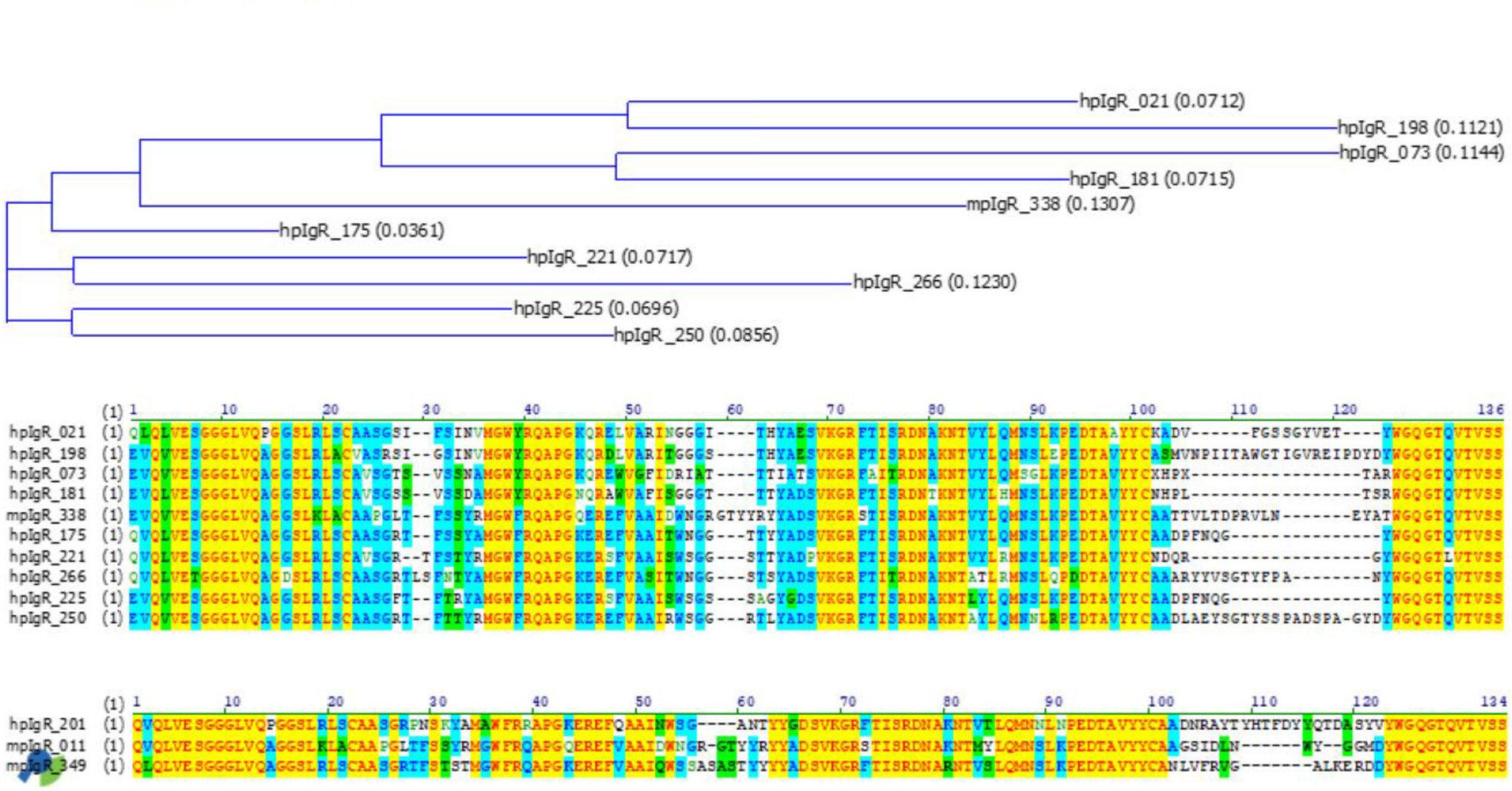

頂端VHH
0 24 48 小時
無 VHH
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH8
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
0
250000
500000
於24小時的頂端腔室中VHH (μg/mL)
15
10
5
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖12B】


於24小時相對於對照組的
頂端VHH增加倍數
30
20
10
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖12C】

VHH序列特性


hpIgR_021 (0.0712)
hpIgR_198 (0.1121)
hpIgR_073 (0.1144)
hpIgR_181 (0.0715)
mpIgR_338 (0.1307)
hpIgR_175 (0.0361)
hpIgR_221 (0.0717)
hpIgR_266 (0.1230)
hpIgR_225 (0.0696)
hpIgR_250 (0.0856)
hpIgR_021 (1) QLQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSI--FSINVMGWYRQAPGKQRELVARINGGGI----THYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCKADV------FGSSGYVET----YWGQGTQVTVSS
hpIgR_198 (1) EVQVVESGGGLVQAGGSLRLACVASRSI--GSINVMGWYRQAPGKQRDLVARITGGGS----THYAESVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLEPEDTAVYYCASMVNPIITAWGTIGVREIPDYDYWGQGTQVTVSS
hpIgR_073 (1) EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGTS--VSSNAMGWYRQAPGKQRELVGFIDRIAT----TTIATSVKGRFAITRDNAKNTVYLQMSGLKPEDTAVYYCXHPX----------TARWGQGTQVTVSS
hpIgR_181 (1) EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSS--VSSDAMGWYRQAPGNQRAWVAFISGGGT----TYYADSVKGRFTISRDNTKNTVYLHMNSLKPEDTAVYYCNHPL----------TSRWGQGTQVTVSS
mpIgR_338 (1) EVQVVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLT--FSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGRGTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAATTVLTDPRVLN-------EYATWGQGTQVTVSS
hpIgR_175 (1) QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRT--FSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGG---TTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQG----------YWGQGTQVTVSS
hpIgR_221 (1) QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAVSGR--TFSTYRMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGG---STTYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLRMNSLKPEDTAVYYCNDQR----------GYWGQGTLVTVSS
hpIgR_266 (1) QVQLVETGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSFNTYAMGWFRQAPGKEREFVASITWNGG---STSYADSVKGRFTITRDNAKNTATLRMNSLQPDDTAVYYCAAARYYVSGTYFPA--------NYWGQGTQVTVSS
hpIgR_225 (1) EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFT--FTRYAMGWFRQAPGKERSFVAAISWSGS---SAGYGDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAADPFNQG----------YWGQGTQVTVSS
hpIgR_250 (1) EVQVVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRT--FTTYRMGWFRQAPGKEREFVAAIRWSGG---RTLYADSVKGRFTISRDNAKNTAYLQMNNLRPEDTAVYYCAADLAEYSGTYSSPADSPA-GYDYWGQGTQVTVSS
hpIgR_201 (1) QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPNSKYAMAWFRRAPGKEREFQAAINWSG----ANTYYGDSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNNLNPEDTAVYYCAADNRAYTYHTFDYWQTDASYVYWGQGTQVTVSS
mpIgR_011 (1) QVQLVESGGGLVQAGGSLKLACAAPGLTFSSYRMGWFRQAPGQEREFVAAIDWNGR-GTYYRYYADSVKGRSTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGSIDLN------WY--GGMDYWGQGTQVTVSS
mpIgR_349 (1) QLQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSTSTMGWFRQAPGKEREFVAAIQWSSASASTYYYYADSVKGRFTISRDNARNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCANLVFRVG-------ALKERDDYWGQGTQVTVSS

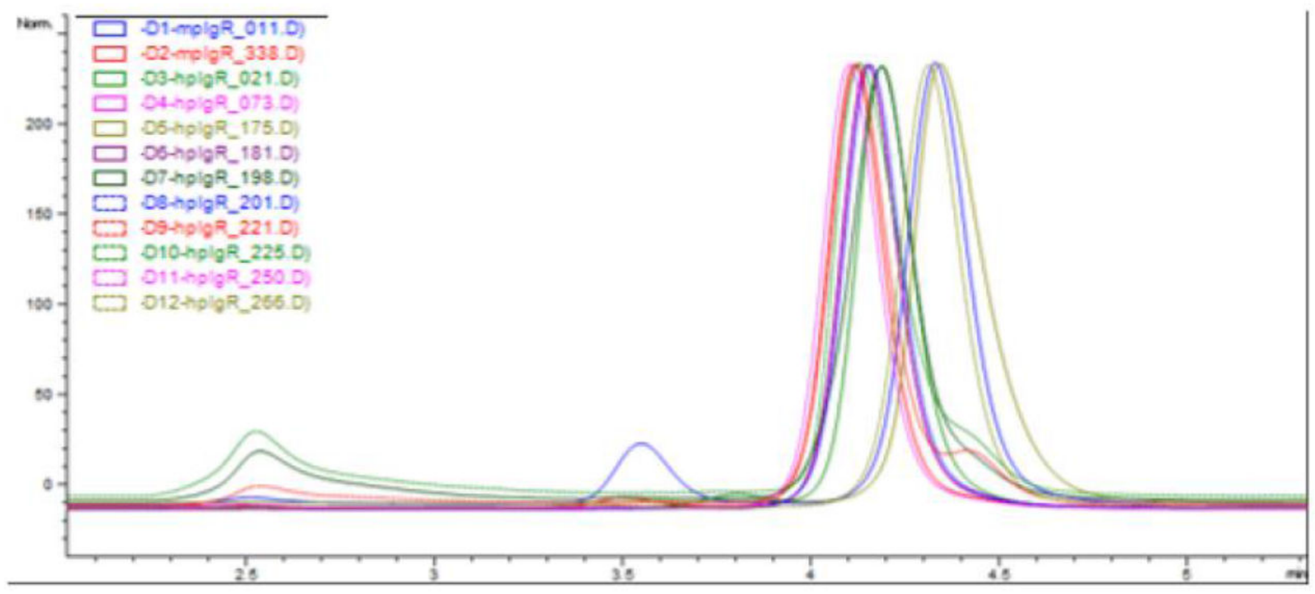
【圖13】

純化彙總

VHH #	VHH名稱	CHO表現體積	純化方法	濃度 **mg/mL**	產量 **mg**	緩衝液
VHH1	mpIgR_011	35	MabSelect	2.5	8.4	PBS, pH 7.2
VHH2	mpIgR_338	35	MabSelect	1.8	6.1	PBS, pH 7.2
VHH3	hpIgR_021	35	MabSelect	2.5	8.5	PBS, pH 7.2
VHH4	hpIgR_073	35	MabSelect	1.8	6.0	PBS, pH 7.2
VHH5	hpIgR_175	35	MabSelect	2.3	7.8	PBS, pH 7.2
VHH6	hpIgR_181	35	MabSelect	2.4	8.2	PBS, pH 7.2
VHH7	hpIgR_198	35	MabSelect	0.9	3.0	PBS, pH 7.2
VHH8	hpIgR_201	35	MabSelect	2.0	6.9	PBS, pH 7.2
VHH9	hpIgR_221	35	MabSelect	1.5	5.0	PBS, pH 7.2
VHH10	hpIgR_225	35	MabSelect	0.8	2.6	PBS, pH 7.2
VHH11	hpIgR_250	35	MabSelect	1.6	5.4	PBS, pH 7.2
VHH12	hpIgR_266	35	MabSelect	1.1	3.8	PBS, pH 7.2

【圖14】

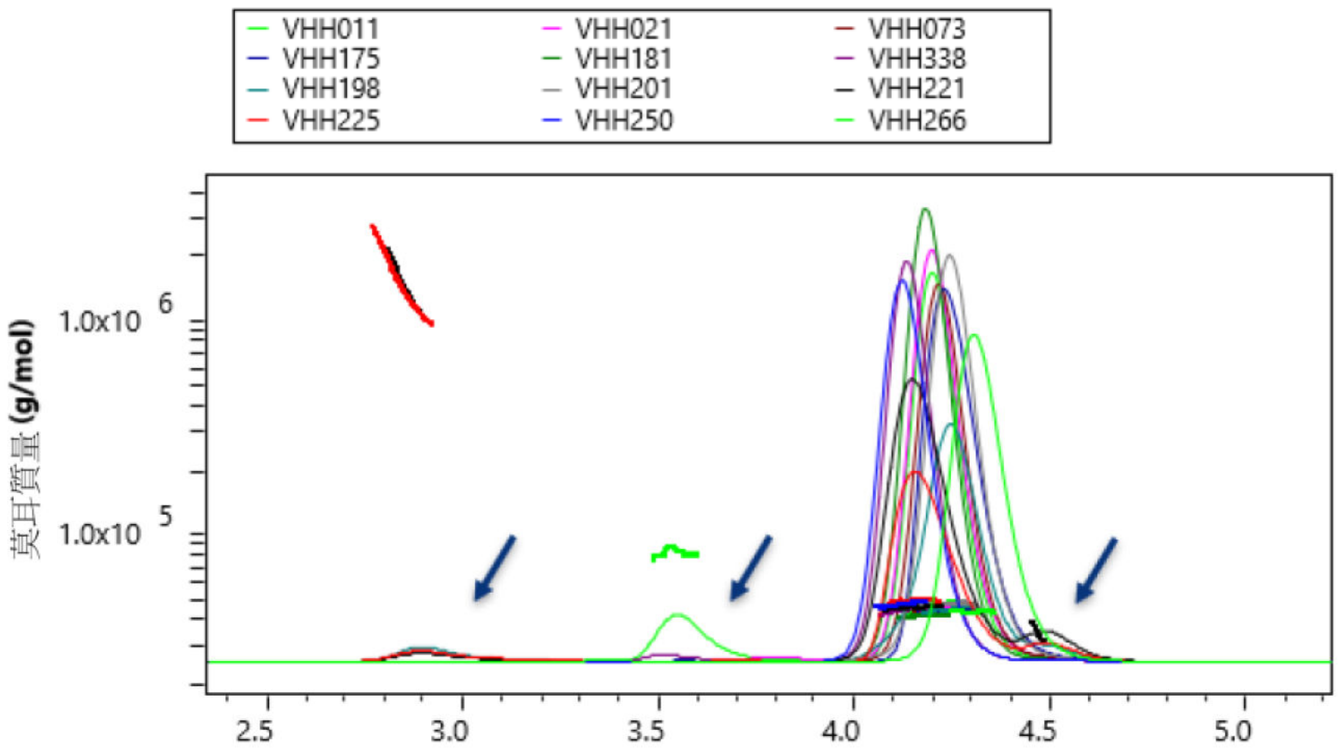
由A-SEC得出之VHH純度



VHH #	VHH名稱	單體%
VHH1	mpIgR_011	**86.2**
VHH2	mpIgR_338	**96.5**
VHH3	hpIgR_021	**95.5**
VHH4	hpIgR_073	**98.8**
VHH5	hpIgR_175	**98.7**
VHH6	hpIgR_181	**99.3**
VHH7	hpIgR_198	**84.7**
VHH8	hpIgR_201	**99.2**
VHH9	hpIgR_221	**89.1**
VHH10	hpIgR_225	**80.2**
VHH11	hpIgR_250	**99.6**
VHH12	hpIgR_266	**99.2**

【圖15】

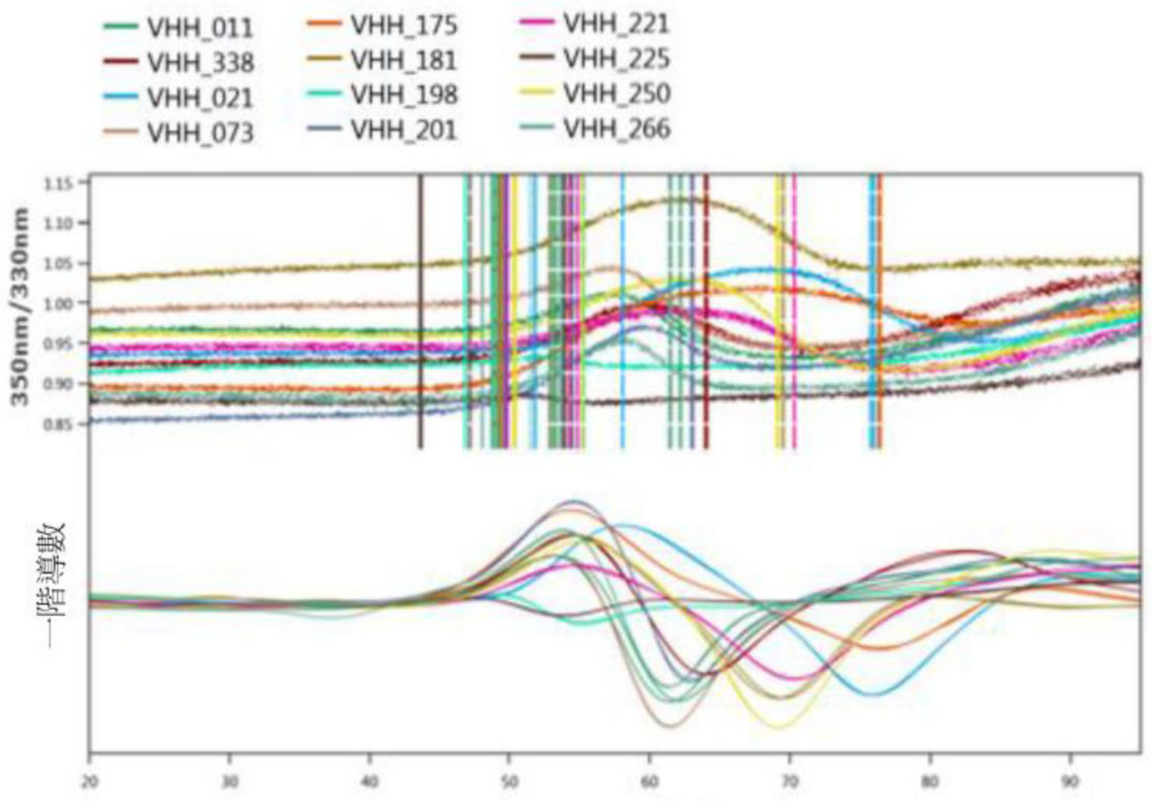
由SEC-MALS得出之主要物種的MW



VHH #	VHH名稱	峰 1 MW (kDa)
VHH1	mpIgR_011	45.3
VHH2	mpIgR_338	43.6
VHH3	hpIgR_021	44.7
VHH4	hpIgR_073	43.3
VHH5	hpIgR_175	43.6
VHH6	hpIgR_181	41.3
VHH7	hpIgR_198	44.4
VHH8	hpIgR_201	47.0
VHH9	hpIgR_221	45.3
VHH10	hpIgR_225	48.7
VHH11	hpIgR_250	46.5
VHH12	hpIgR_266	43.1

【圖16】

由DSF得出之熱穩定性

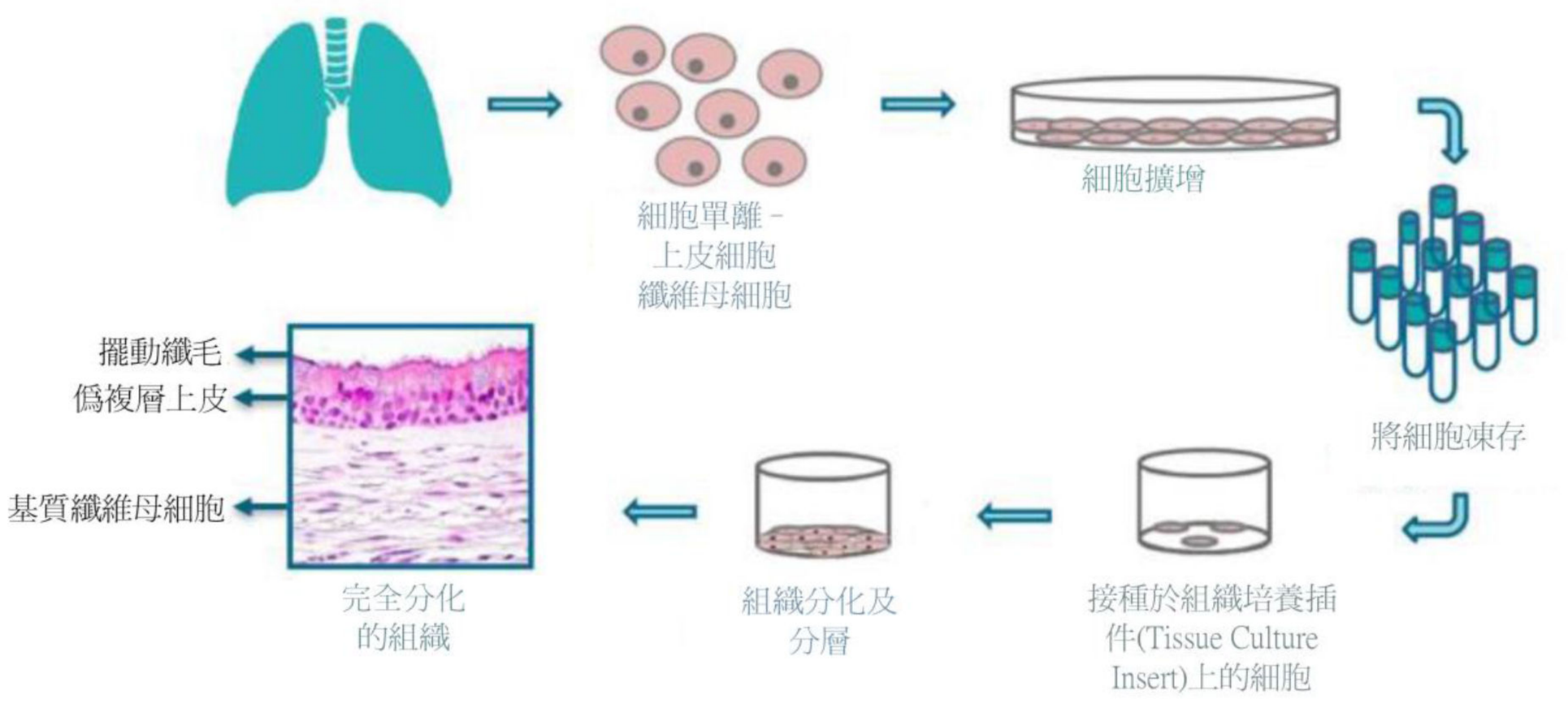


VHH #	VHH名稱	T_{ON} (°C)	T_m1 (°C) Fc	T_m2 (°C) VHH
VHH1	mpIgR_011	48.4	53.1	**61.8**
VHH2	mpIgR_338	48.9	54.4	**64.1**
VHH3	hpIgR_021	51.7	58.1	**75.9**
VHH4	hpIgR_073	49.0	53.1	**61.5**
VHH5	hpIgR_175	48.8	54.4	**76.4**
VHH6	hpIgR_181	49.3	54.7	**69.3**
VHH7	hpIgR_198	46.8	48.8	**55.3**
VHH8	hpIgR_201	49.6	54.5	**63.0**
VHH9	hpIgR_221	49.8	54.6	**70.3**
VHH10	hpIgR_225	43.6	47.2	**53.9**
VHH11	hpIgR_250	50.4	55.2	**69.2**
VHH12	hpIgR_266	48.4	53.7	**61.5**

【圖17】

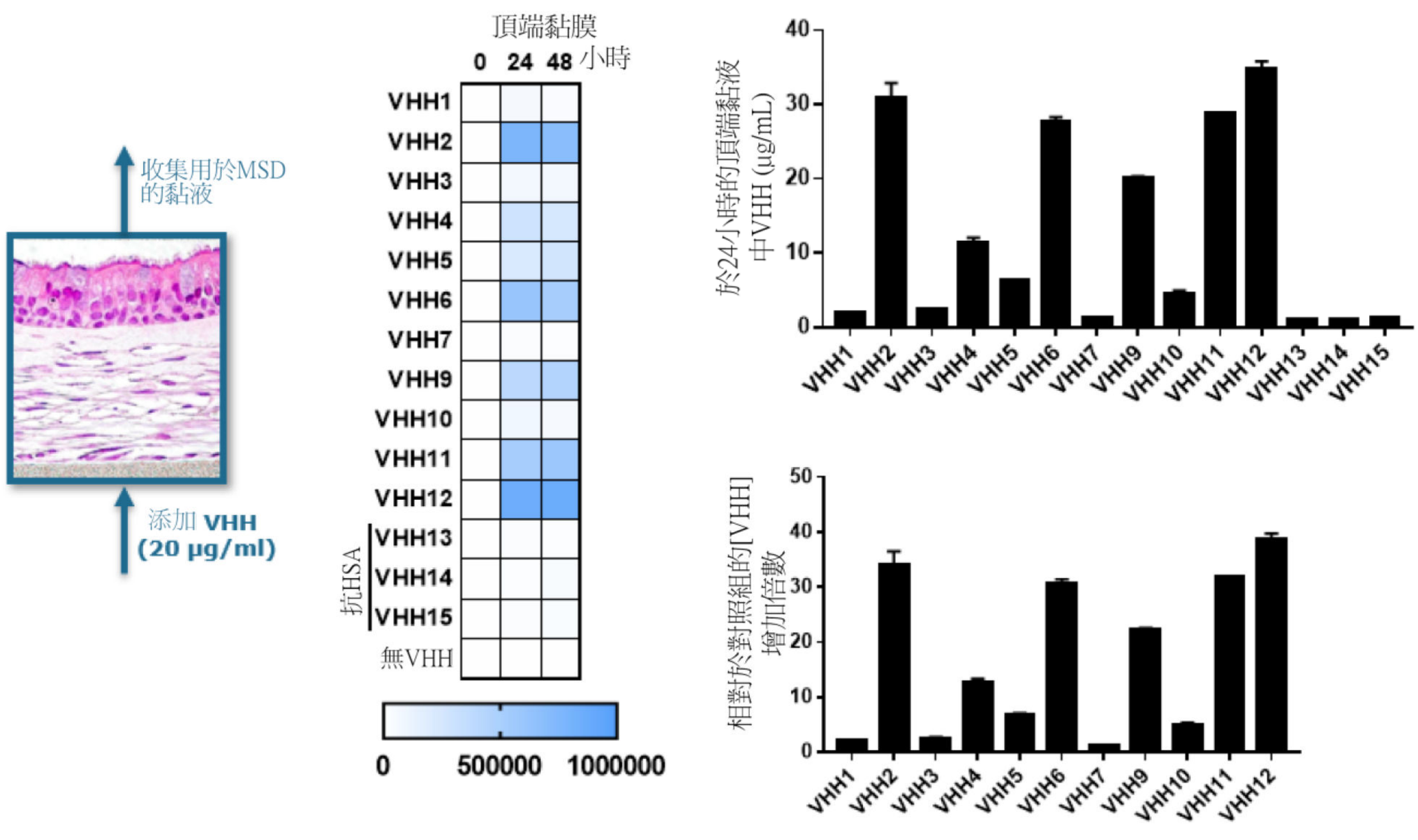
EpiAirway人類組織模型

- 完全分化的黏膜纖毛上皮
- 工程改造自初代人類支氣管上皮細胞
- 體內類似結構及功能



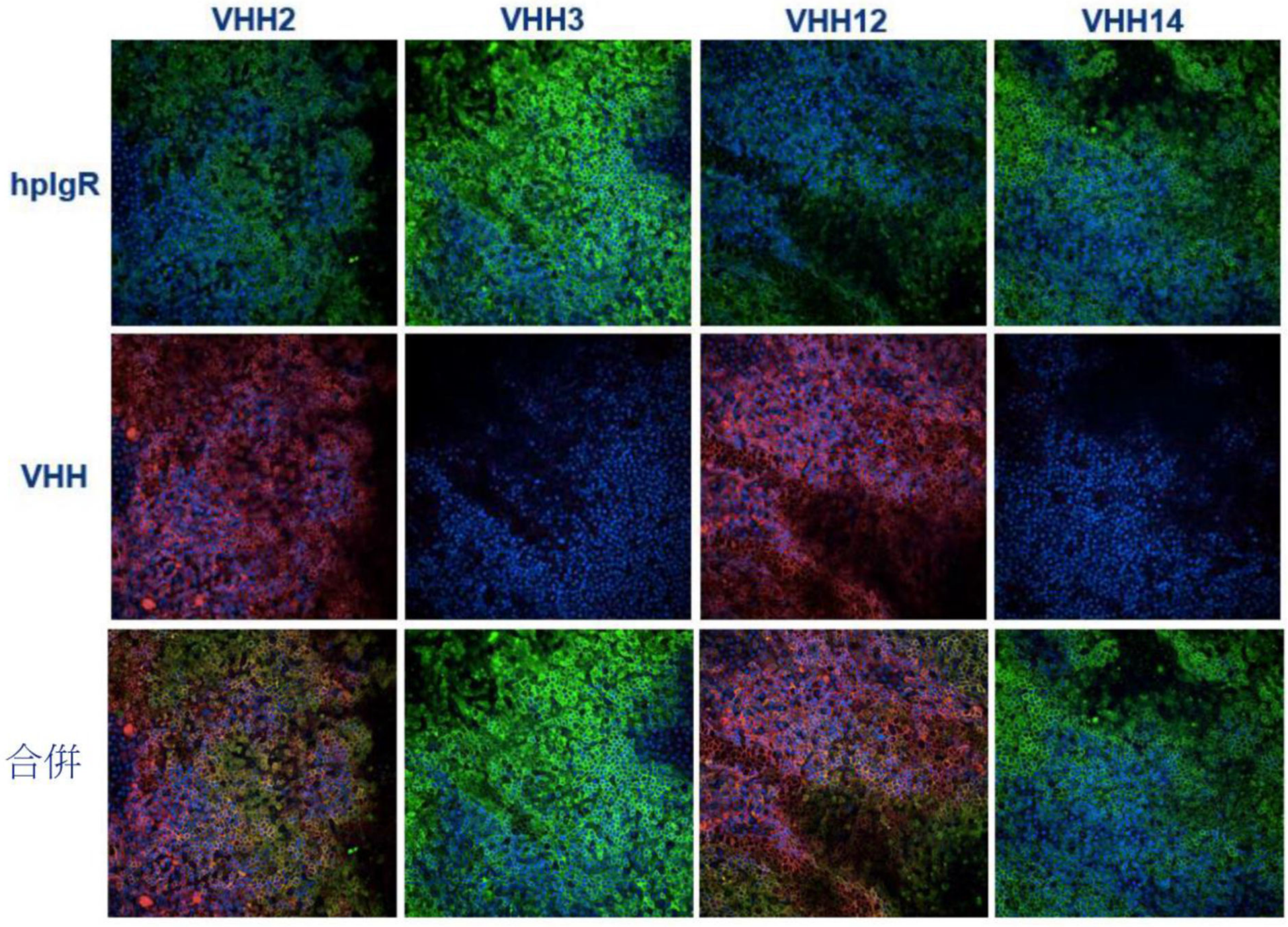
【圖18】

使用EpiAirway模型進行的VHH胞吞轉送檢定



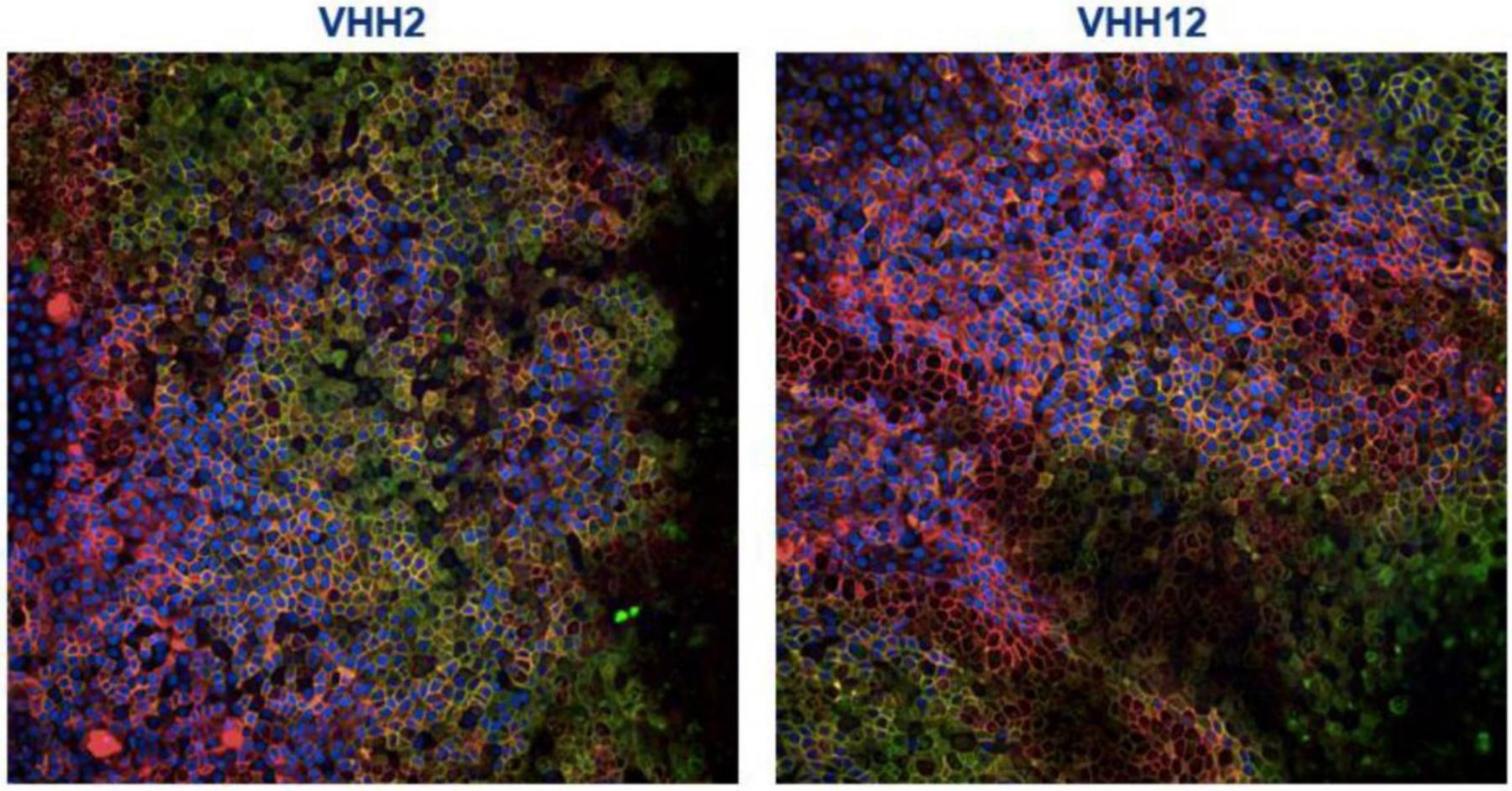
【圖19】

在暴露後2天經固定及hpIgR及VHH染色之組織橫切片的顯微照片



【圖20】

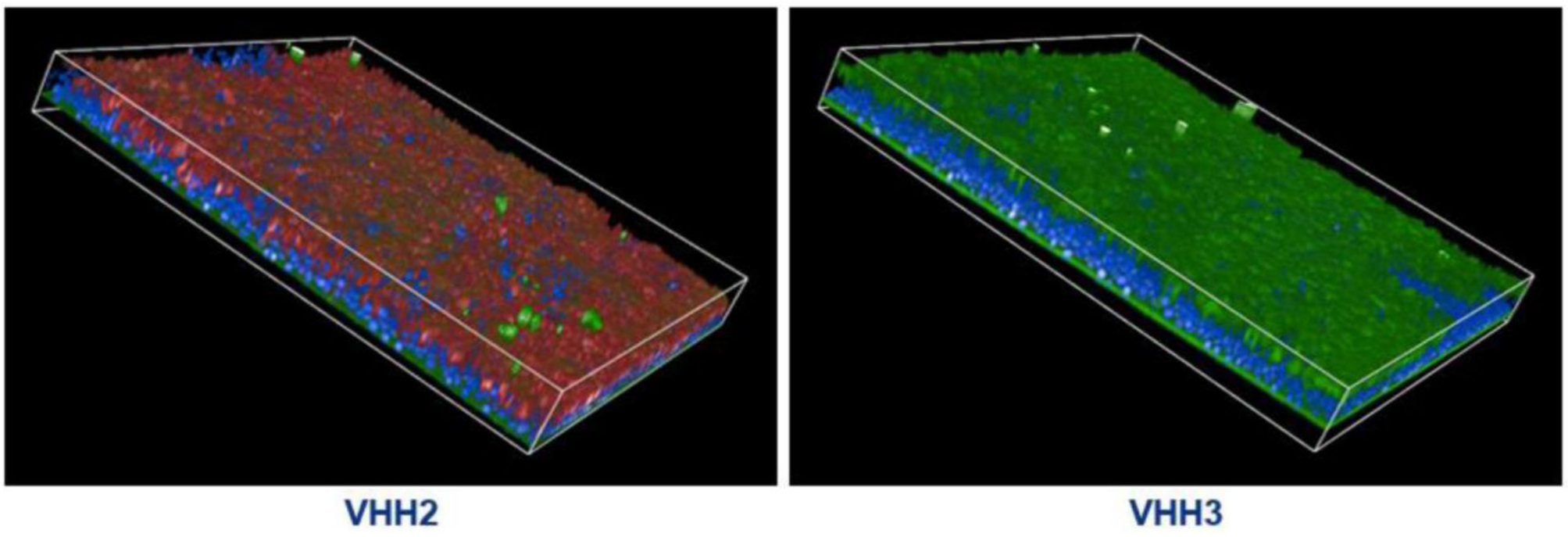
hpIgR與VHH的共定位



藍色：細胞核(Hoechst)，綠色：hpIgR (AF488)，及紅色：VHH (AF647)

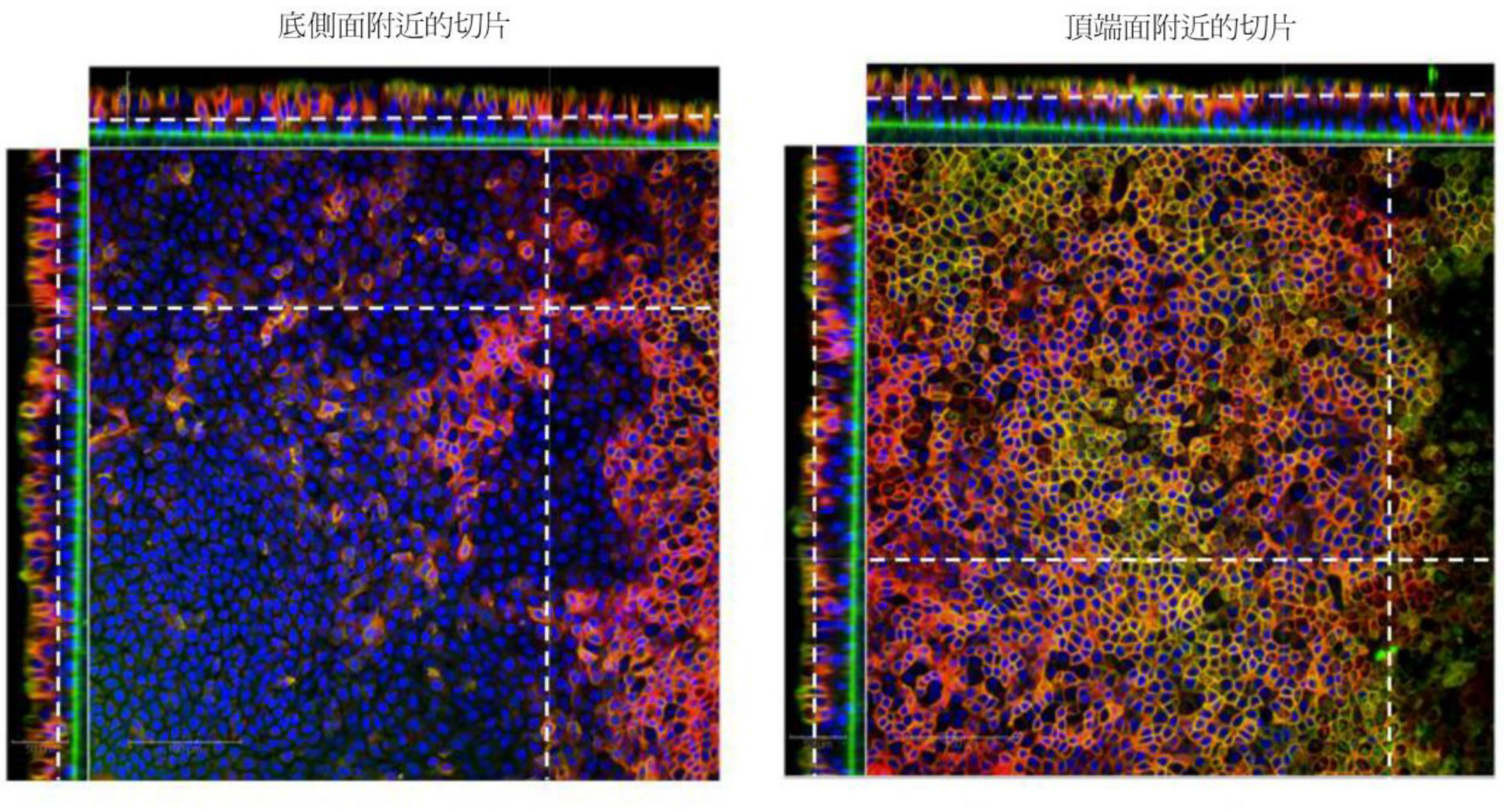
【圖21】

3D重建顯示hpIgR及VHH在EpiAirway模型之頂端表面的定位



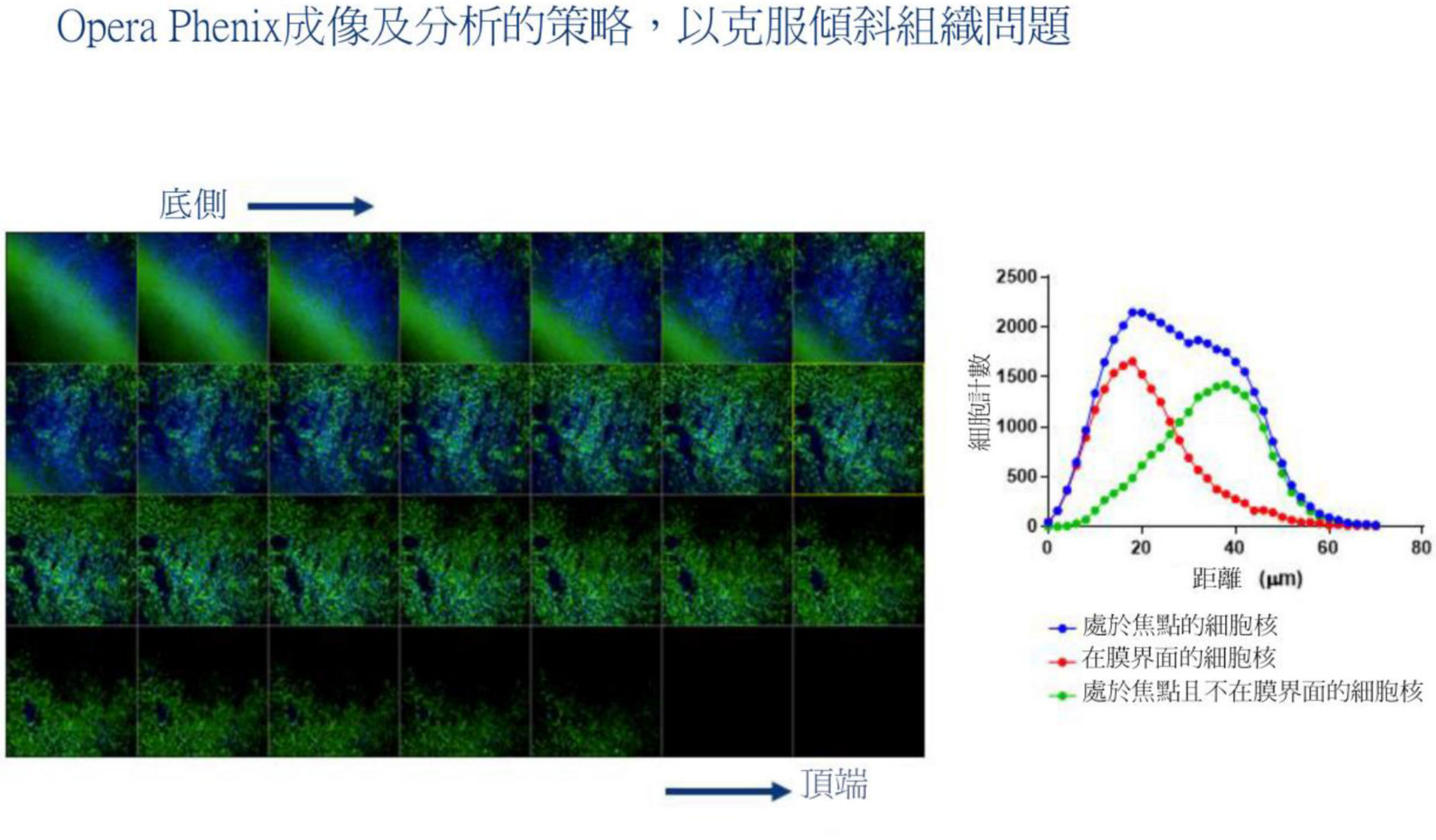
【圖22】

EpiAirway組織模型係在傾斜膜上，其對於影像分析而言並不理想



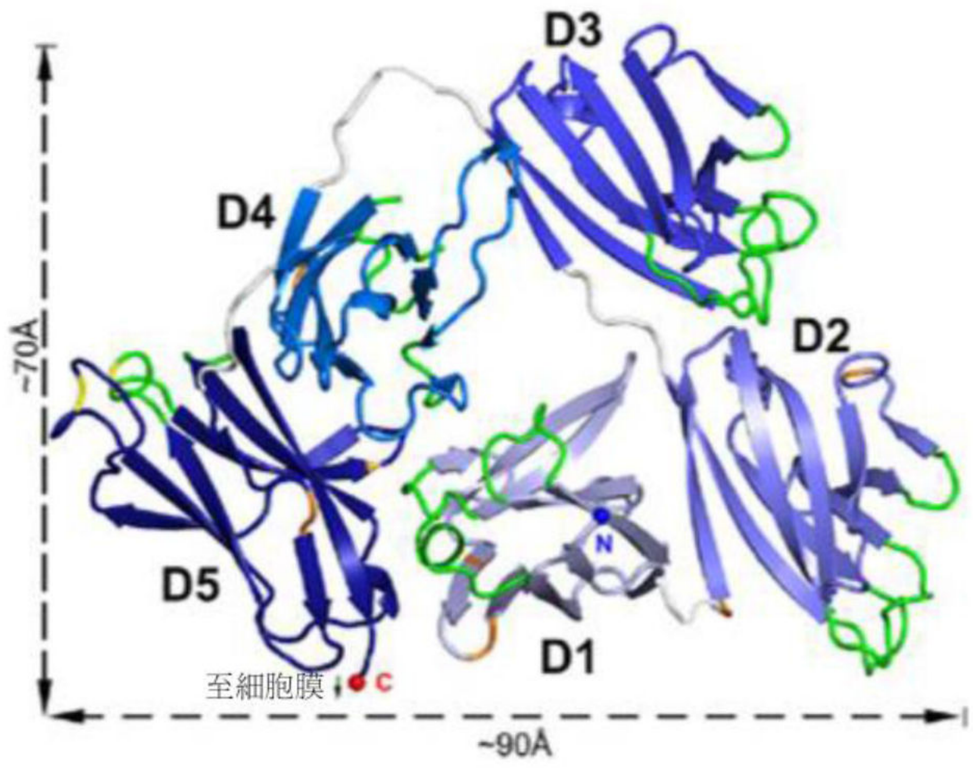
藍色：細胞核(Hoechst)，綠色：hpIgR (AF488)，及紅色：VHH2 (AF647)

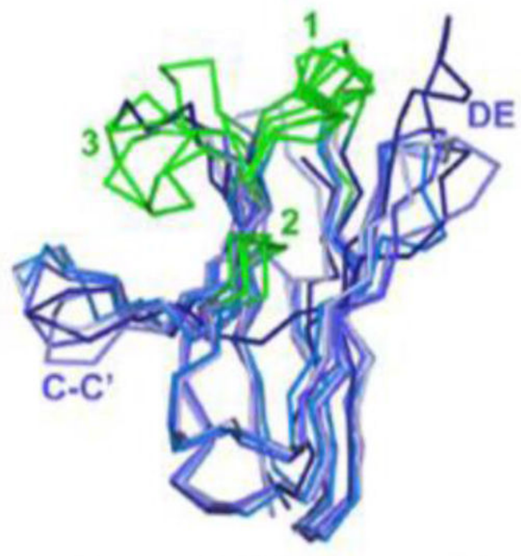
【圖23】


Opera Phenix成像及分析的策略，以克服傾斜組織問題
底側
頂端
細胞計數
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
距離 (μm)
處於焦點的細胞核
在膜界面的細胞核
處於焦點且不在膜界面的細胞核

【圖24】

呈非活性構形之無配體hpIgR的晶體結構





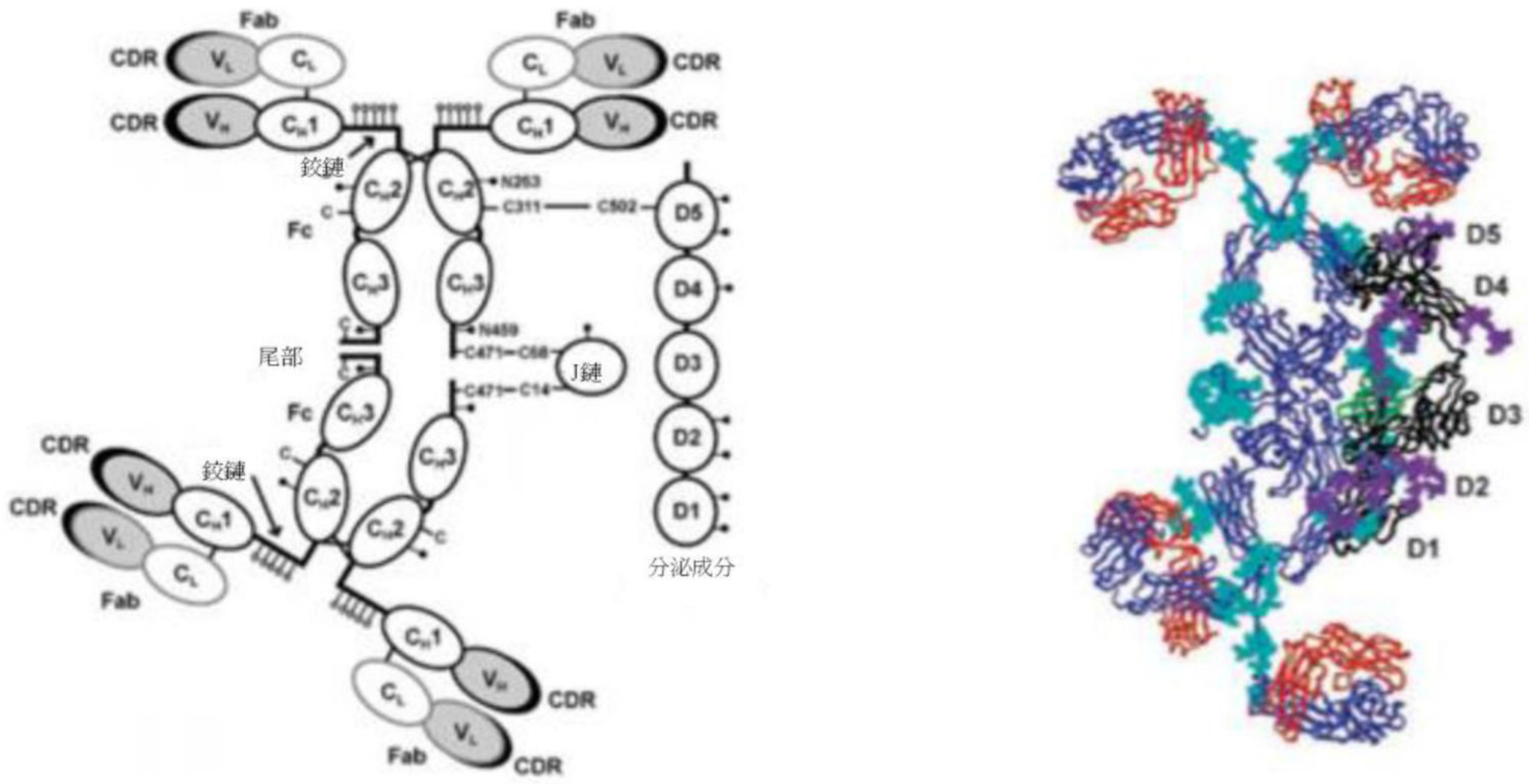
五個Ig樣域

- 五個Ig樣胞外域係配置爲三角形，其中在配體結合域D1與D5之間具有界面。在配體結合後，D1-D5界面斷裂。

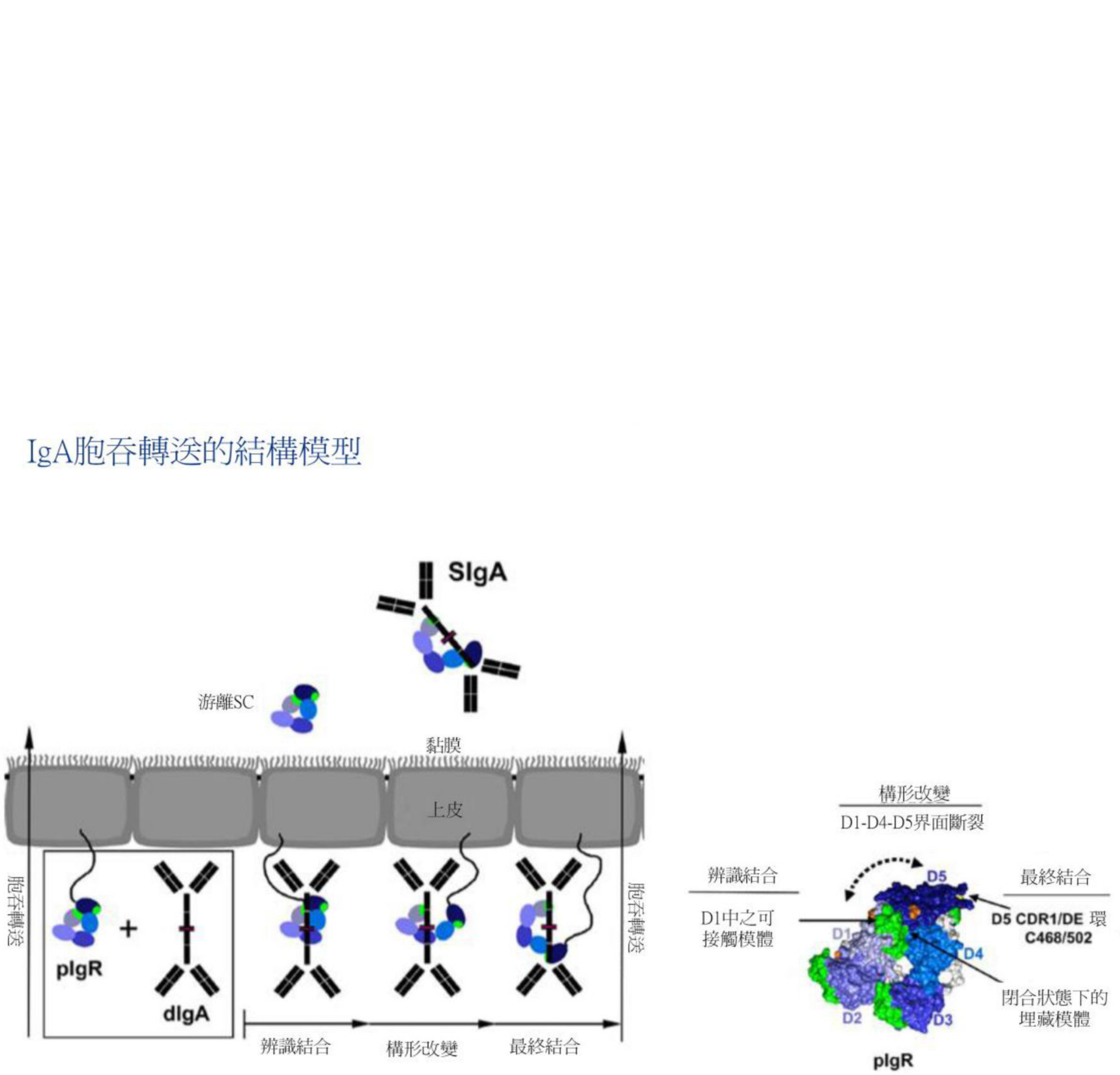
【圖25】

受限散射模型化之pIgR:IgA複合物結構

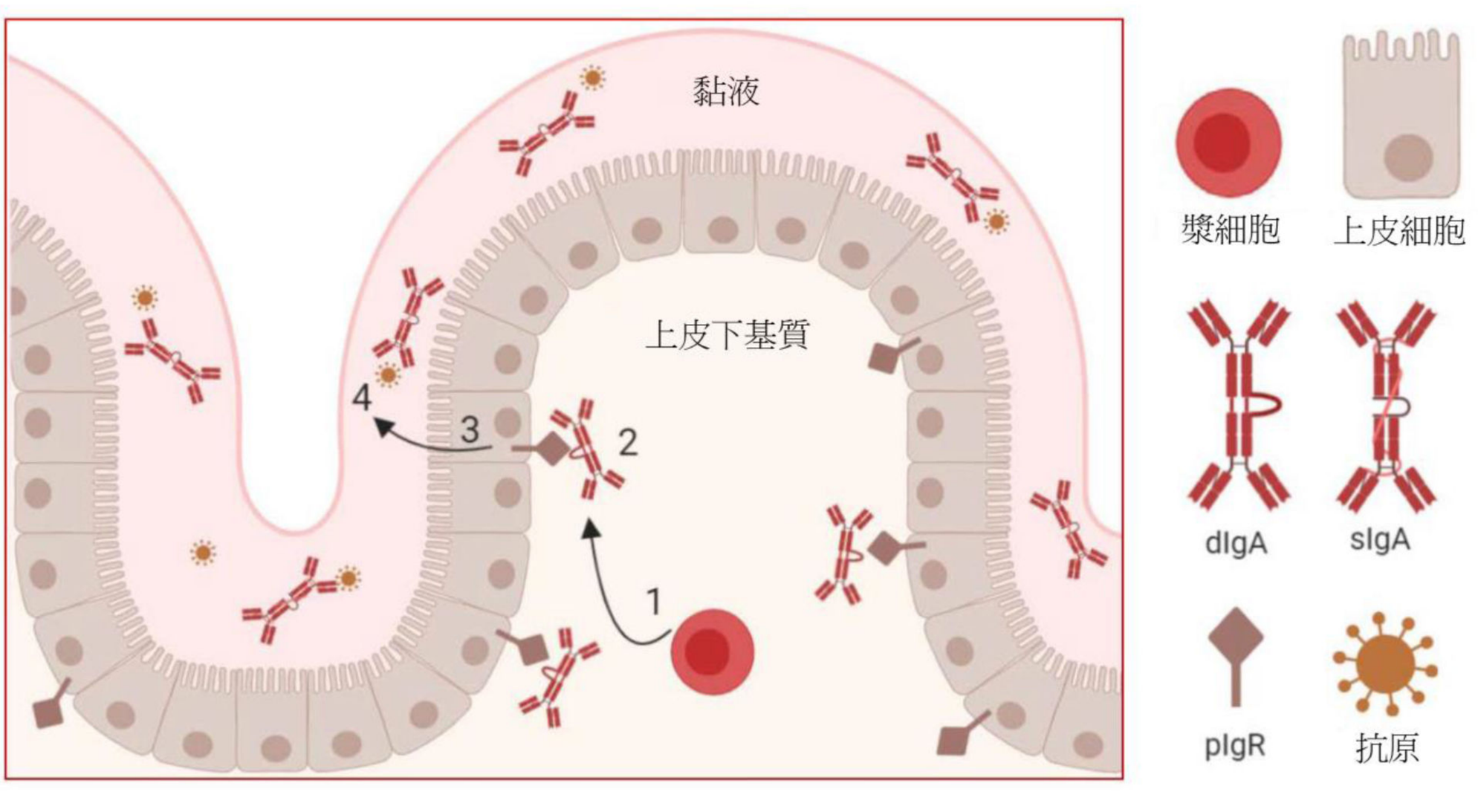
- 至今不存在pIgR:IgA複合物的晶體結構
- 吾等之VHH分子可用於作爲用於解析pIgR:IgA複合物結構的結晶伴護蛋白



【圖26】

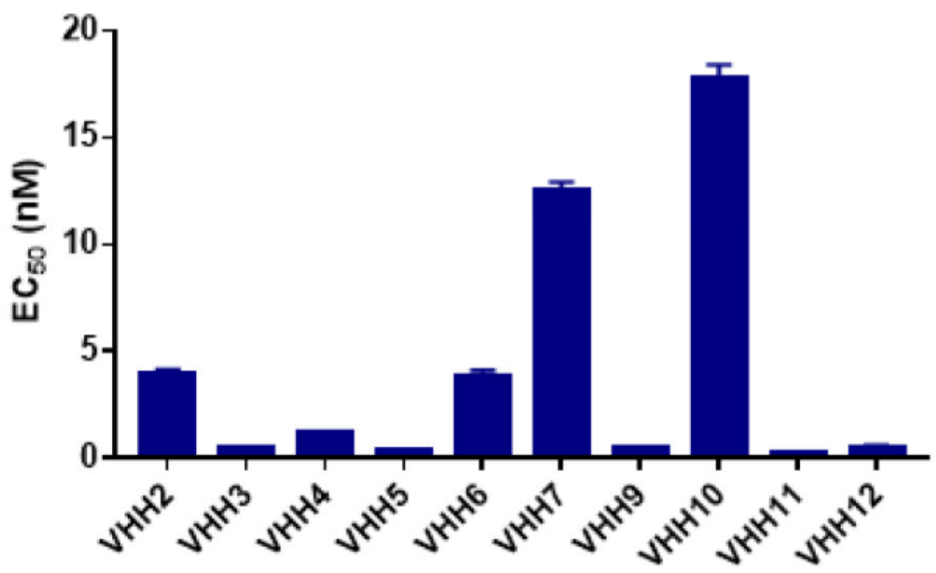

IgA胞吞轉送的結構模型
SIgA
游離SC
黏膜
上皮
胞吞轉送
胞吞轉送
pIgR
+
dIgA
辨識結合
構形改變
最終結合
構形改變
D1-D4-D5界面斷裂
辨識結合
D1中之可
接觸模體
最終結合
D5 CDR1/DE 環
C468/502
閉合狀態下的
埋藏模體
D1
D2
D3
D4
D5
pIgR

【圖27A】

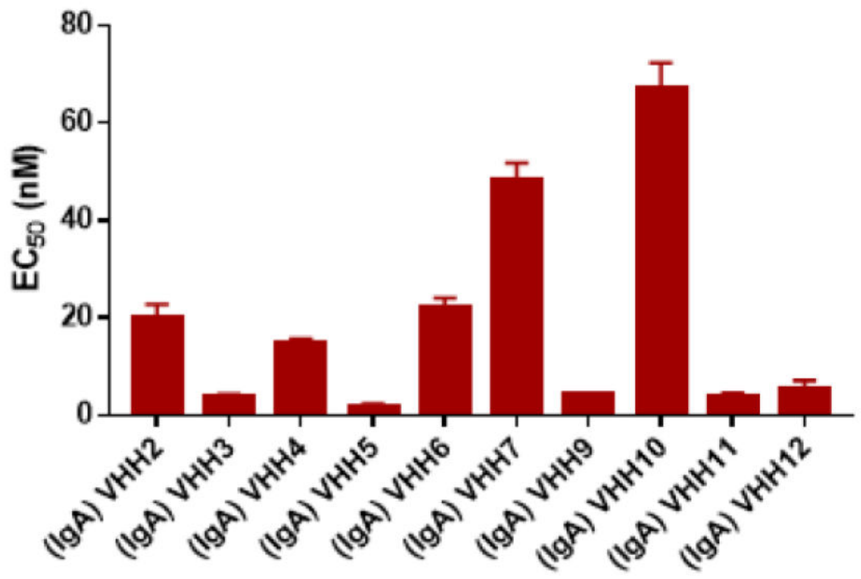


【圖27B】

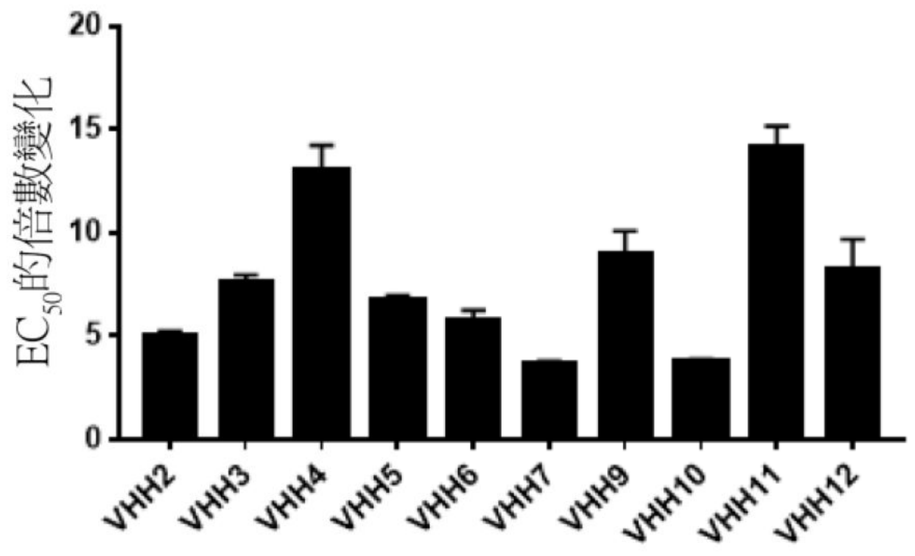
IgA對於VHH結合至hpIgR的效應



與固定化hpIgR的結合

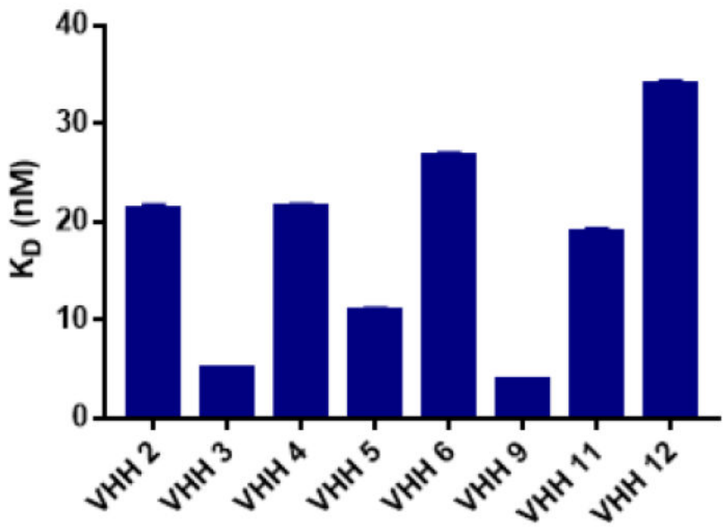


與固定化hpIgR的結合

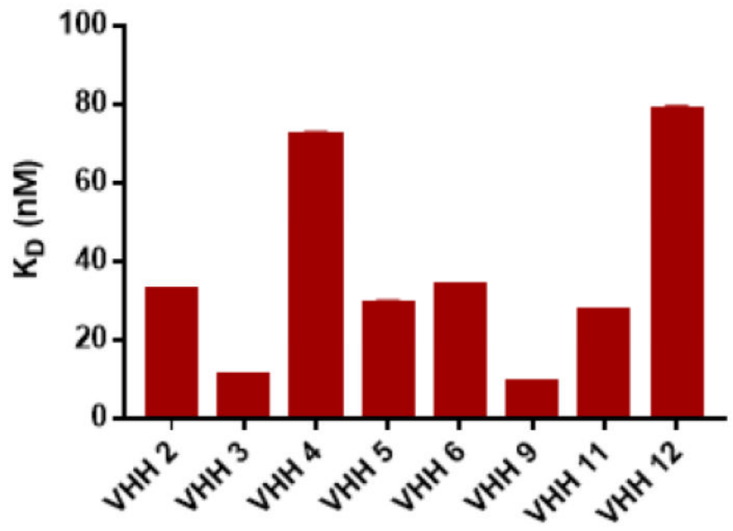


【圖28A】

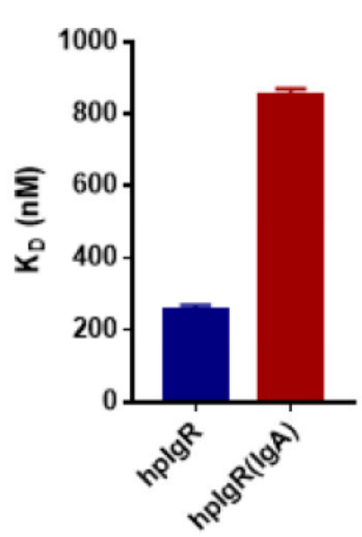
IgA對於VHH結合至hpIgR的效應（續）



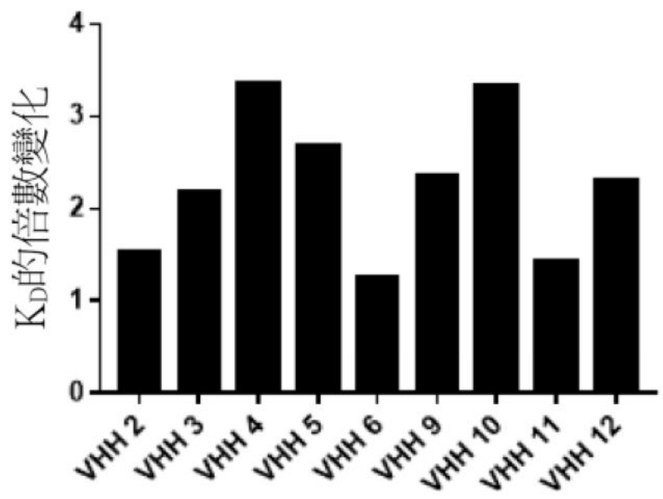
hpIgR與固定化VHH的結合



hpIgR(IgA)與固定化VHH的結合

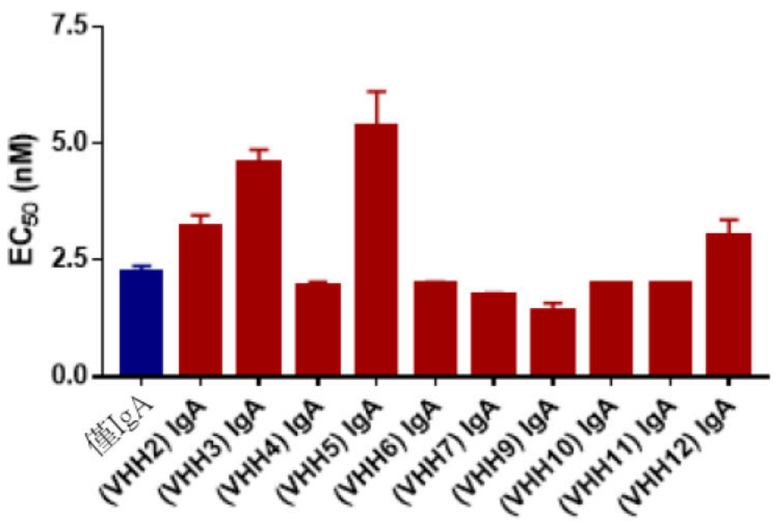


VHH10與固定化hpIgR的結合

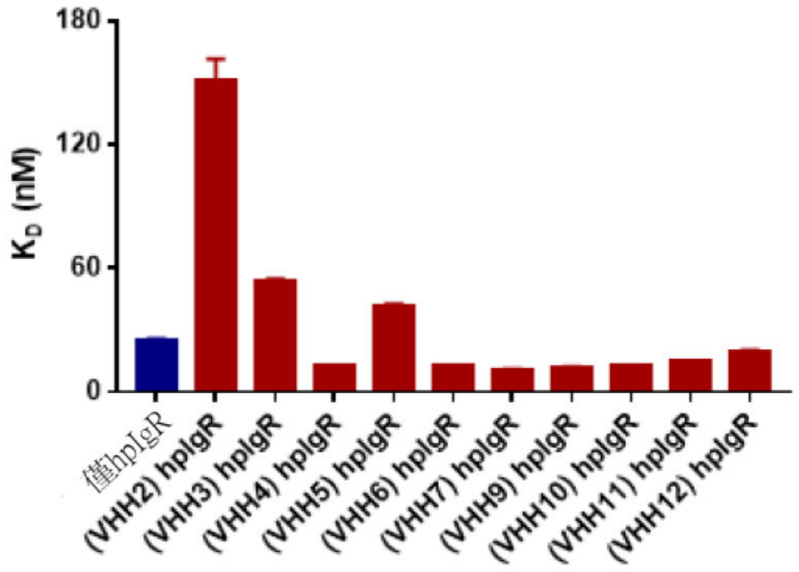


【圖28B】

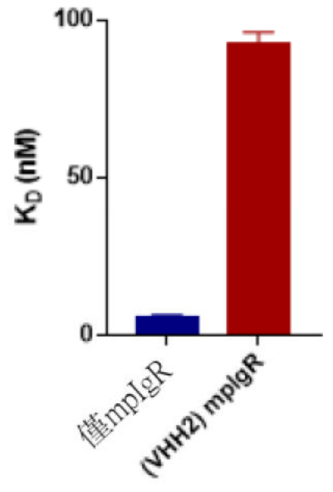
VHH對於IgA結合至pIgR的效應



與固定化hpIgR的結合

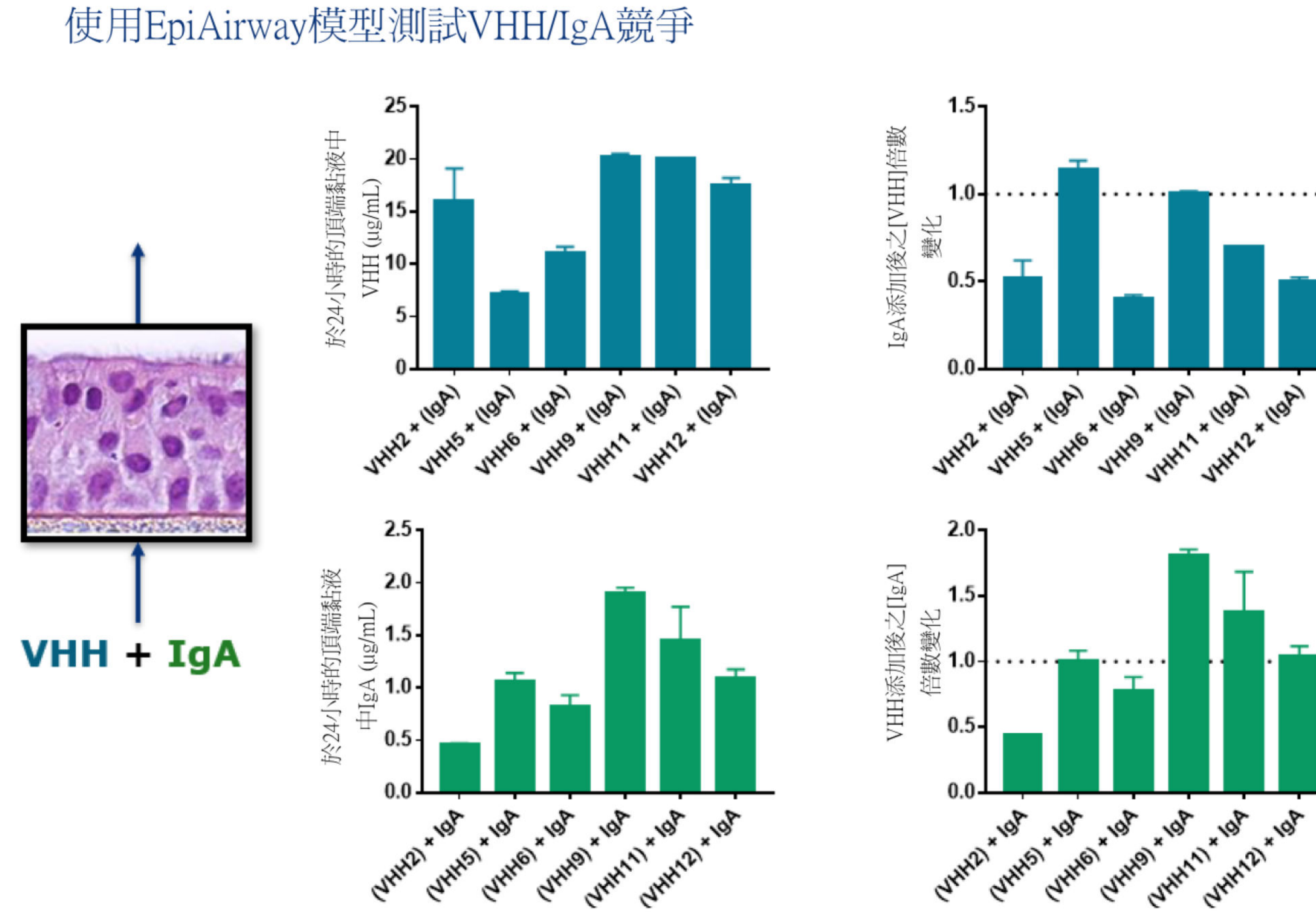


與固定化IgA的結合



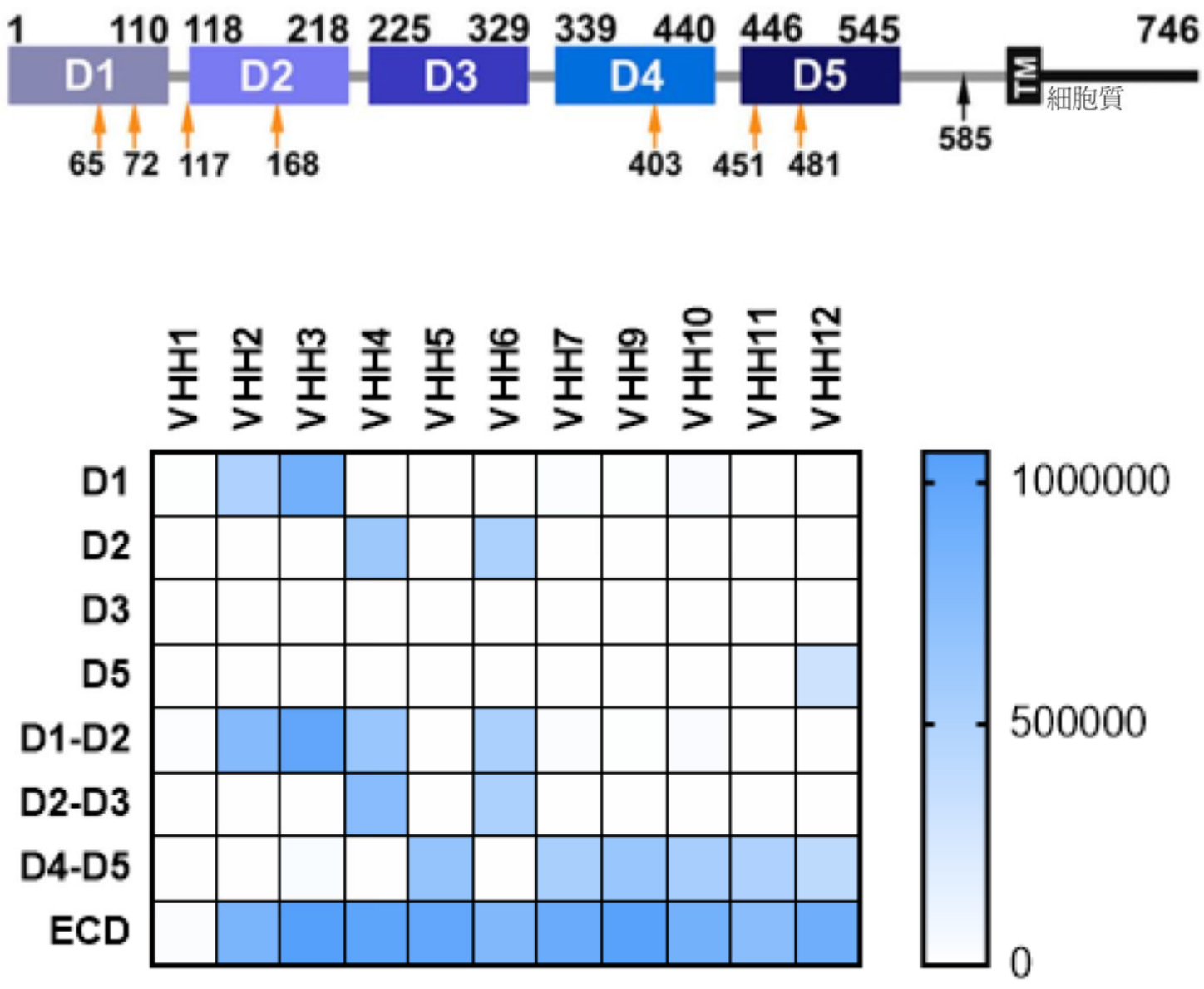
與固定化IgA的結合

【圖28C】


使用EpiAirway模型測試VHH/IgA競爭
VHH + IgA
於24小時的頂端黏液中 VHH (µg/mL)
IgA添加後之[VHH]倍數變化
於24小時的頂端黏液中IgA (µg/mL)
VHH添加後之[IgA]倍數變化
VHH2 + (IgA)
VHH5 + (IgA)
VHH6 + (IgA)
VHH9 + (IgA)
VHH11 + (IgA)
VHH12 + (IgA)
(VHH2) + IgA
(VHH5) + IgA
(VHH6) + IgA
(VHH9) + IgA
(VHH11) + IgA
(VHH12) + IgA

【圖28D】

pIgR結合體的域級表位定位



【圖29】

hpIgR域2結合體的結合動力學

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon誤差	kdis (1/s)	kdis 誤差
hpIgR ECD	4	7.60E-08	4.56E-10	1.44E+04	5.53E+01	1.10E-03	5.05E-06
hD2	4	8.38E-08	8.53E-10	1.91E+04	1.44E+02	1.60E-03	1.08E-05
hD1-D2	4	7.73E-08	8.70E-10	1.92E+04	1.56E+02	1.49E-03	1.16E-05
hD2-D3	4	8.61E-08	8.15E-10	1.40E+04	8.95E+01	1.20E-03	8.37E-06

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon 誤差	kdis (1/s)	kdis 誤差
hpIgR ECD	6	4.89E-08	2.02E-10	4.47E+04	1.51E+02	2.19E-03	5.16E-06
hD2	6	6.81E-08	4.41E-10	3.95E+04	2.19E+02	2.69E-03	8.94E-06
hD1-D2	6	6.32E-08	5.09E-10	4.00E+04	2.72E+02	2.53E-03	1.09E-05
hD2-D3	6	7.15E-08	4.90E-10	3.48E+04	2.01E+02	2.49E-03	9.17E-06

【圖30A】

hpIgR D4-D5結合體的結合動力學

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon 誤差	kdis (1/s)	kdis 誤差
hpIgR ECD	5	1.00E-08	8.26E-11	1.45E+05	9.66E+02	1.45E-03	7.04E-06
hpIgR ECD	9	1.96E-08	1.71E-10	7.93E+04	5.31E+02	1.56E-03	8.69E-06
hpIgR ECD	10	2.56E-07	1.31E-08	2.00E+04	9.41E+02	5.13E-03	1.02E-04
hpIgR ECD	11	2.79E-08	2.25E-10	1.13E+05	8.31E+02	3.14E-03	1.03E-05
hpIgR ECD	12	4.33E-08	2.20E-10	3.83E+04	1.49E+02	1.66E-03	5.40E-06

抗原	VHH	KD (M)	KD誤差	kon (1/Ms)	kon 誤差	kdis (1/s)	kdis 誤差
hD4-D5	5	1.16E-08	6.59E-11	1.11E+05	4.69E+02	1.28E-03	4.87E-06
hD4-D5	9	1.26E-08	1.06E-10	1.33E+05	9.31E+02	1.69E-03	7.80E-06
hD4-D5	10	1.15E-07	3.53E-09	1.63E+04	3.89E+02	1.88E-03	3.66E-05
hD4-D5	11	1.52E-08	1.78E-10	1.84E+05	2.00E+03	2.81E-03	1.23E-05
hD4-D5	12	7.31E-08	6.65E-10	3.85E+04	3.08E+02	2.81E-03	1.23E-05

【圖30B】

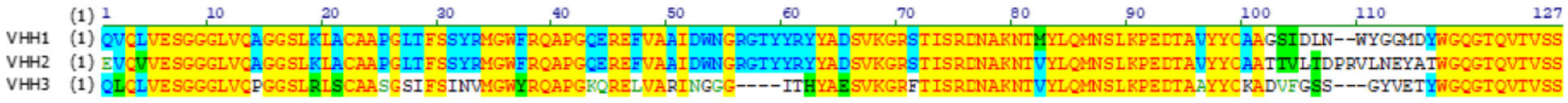
VHH2及VHH3：所關注的pIgR域1結合體

VHH2

rhpIgR的K_D：21 nM，MDCK-hpIgR的EC_{50}：6 nM
小鼠及人類pIgR交叉反應性（與mpIgR的結合較緊密）
胞吞轉送陽性（次佳殖株）
結合hpIgR域1

VHH3

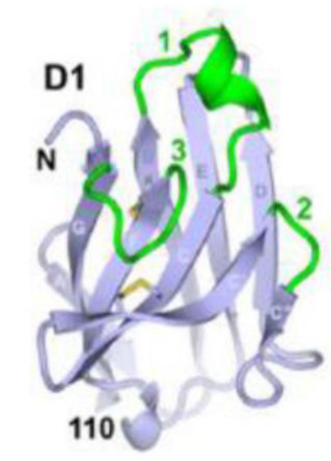
rhpIgR的K_D：5 nM，MDCK-hpIgR的EC_{50}：6 nM（與VHH2相同）
小鼠及人類pIgR交叉反應性（與hpIgR的結合較緊密）
胞吞轉送陰性
結合hpIgR域1

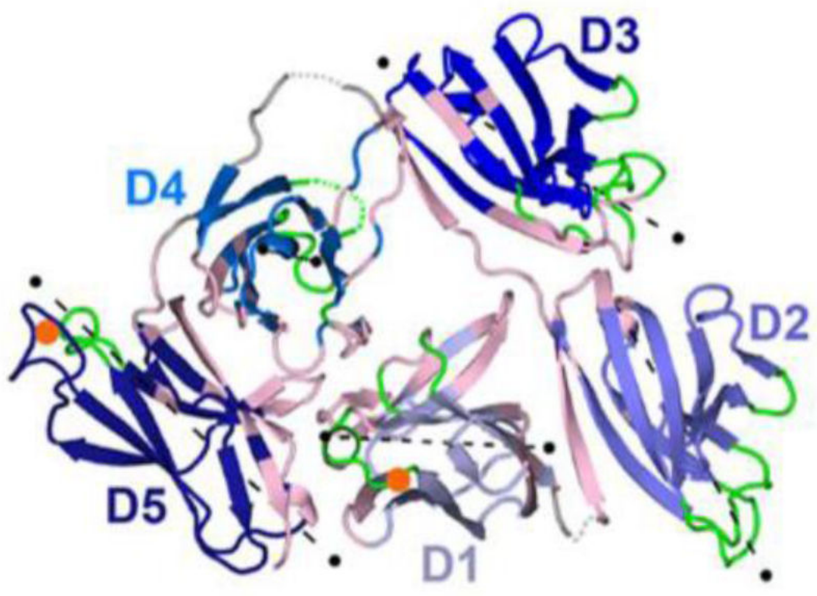


VHH1係VHH2之CDR3變體。其結合至mpIgR但不結合至hpIgR。
VHH1係用於作爲胞吞轉送檢定中的陰性對照。

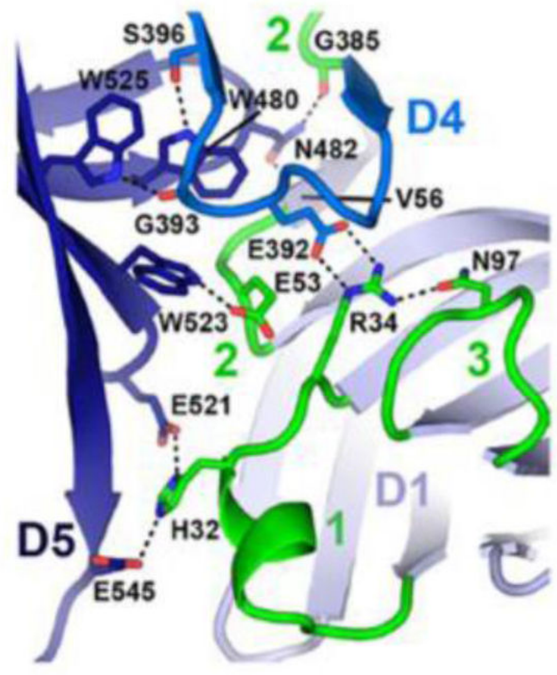
【圖31】

hpIgR域1對於IgA結合而言是必要的

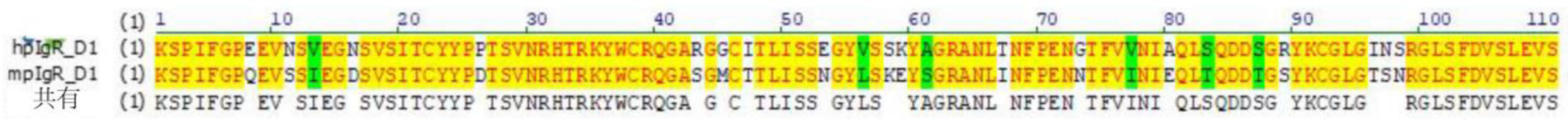




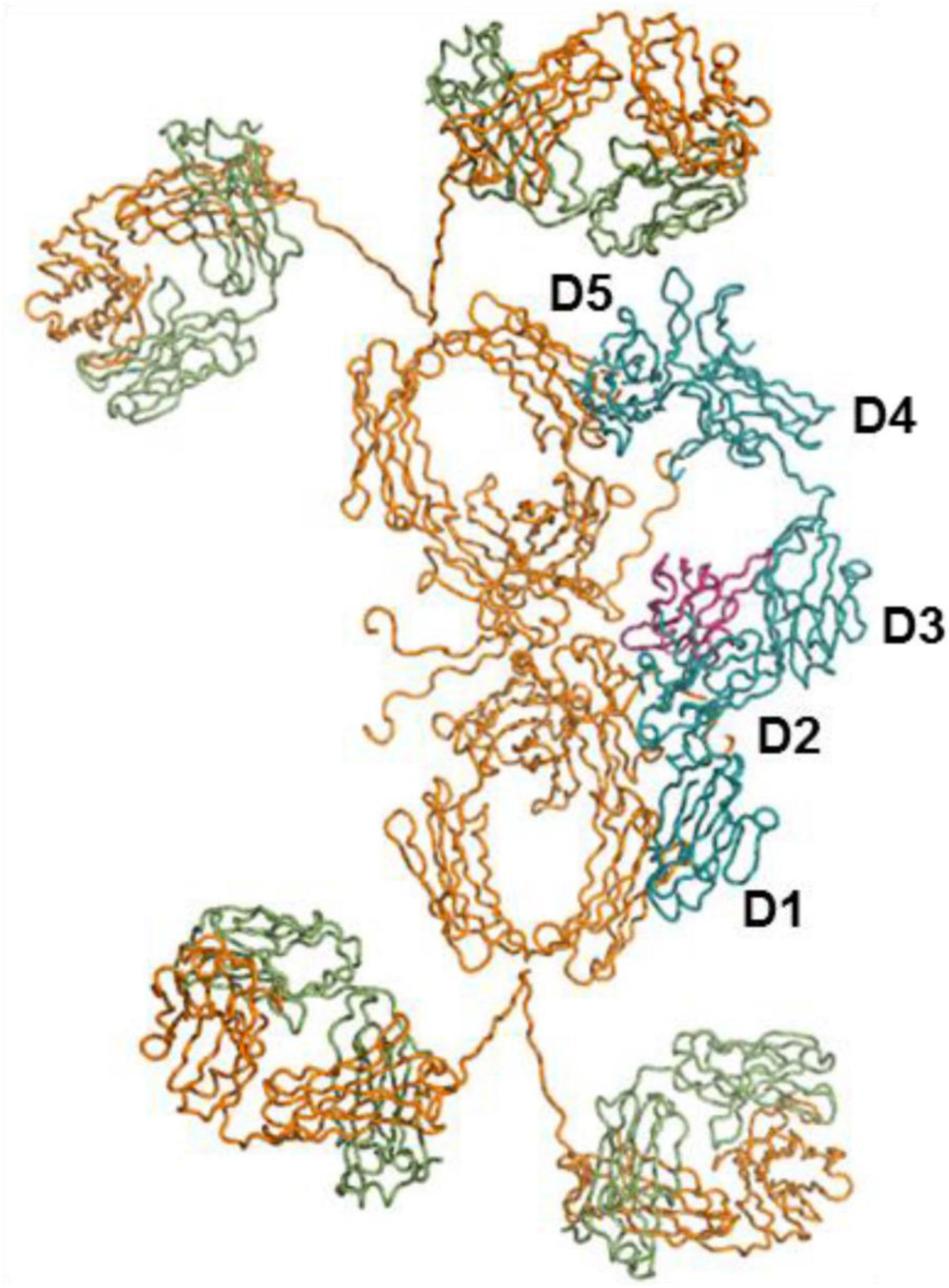
hpIgR ECD界面



D1-D4-D5界面



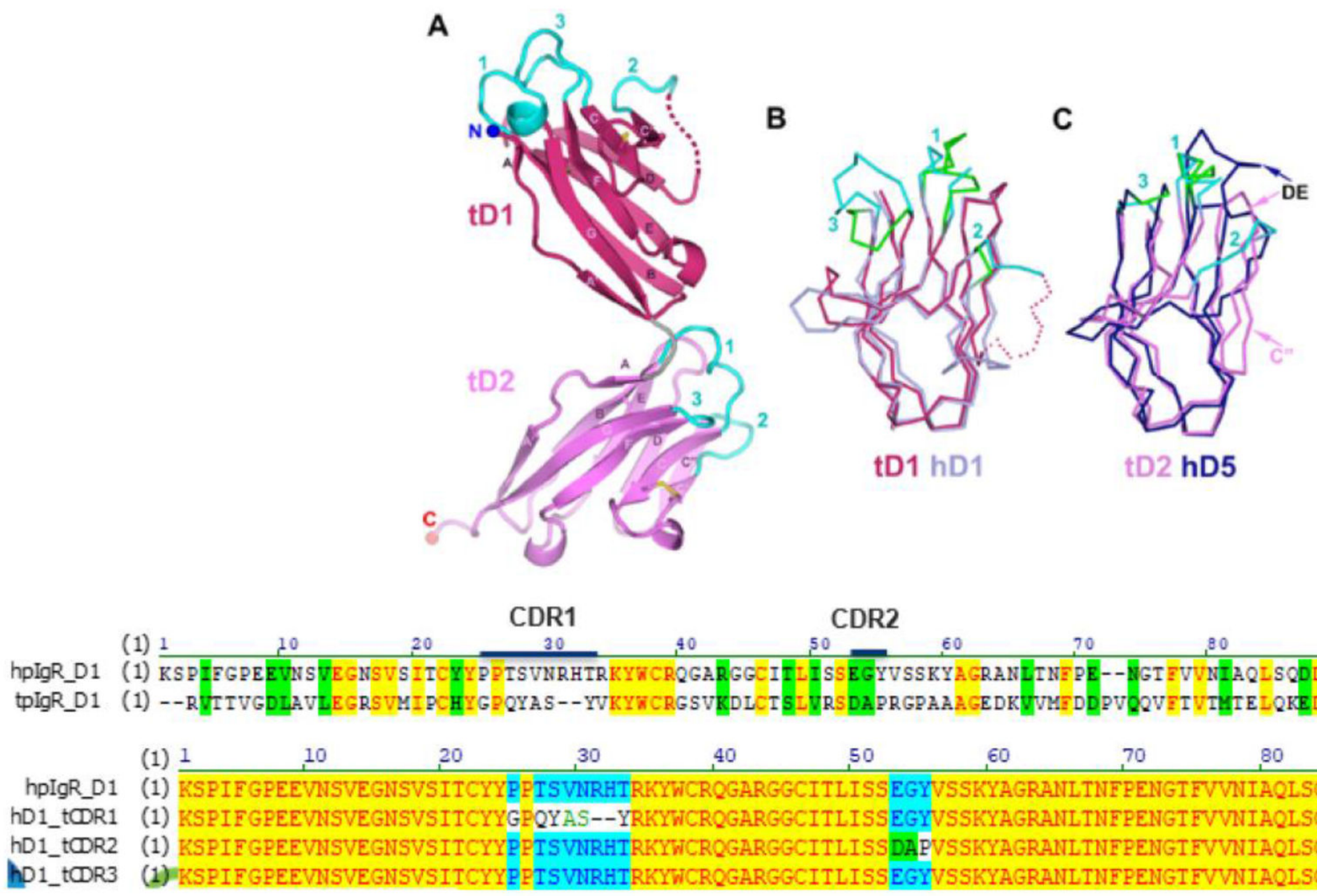
【圖32A】



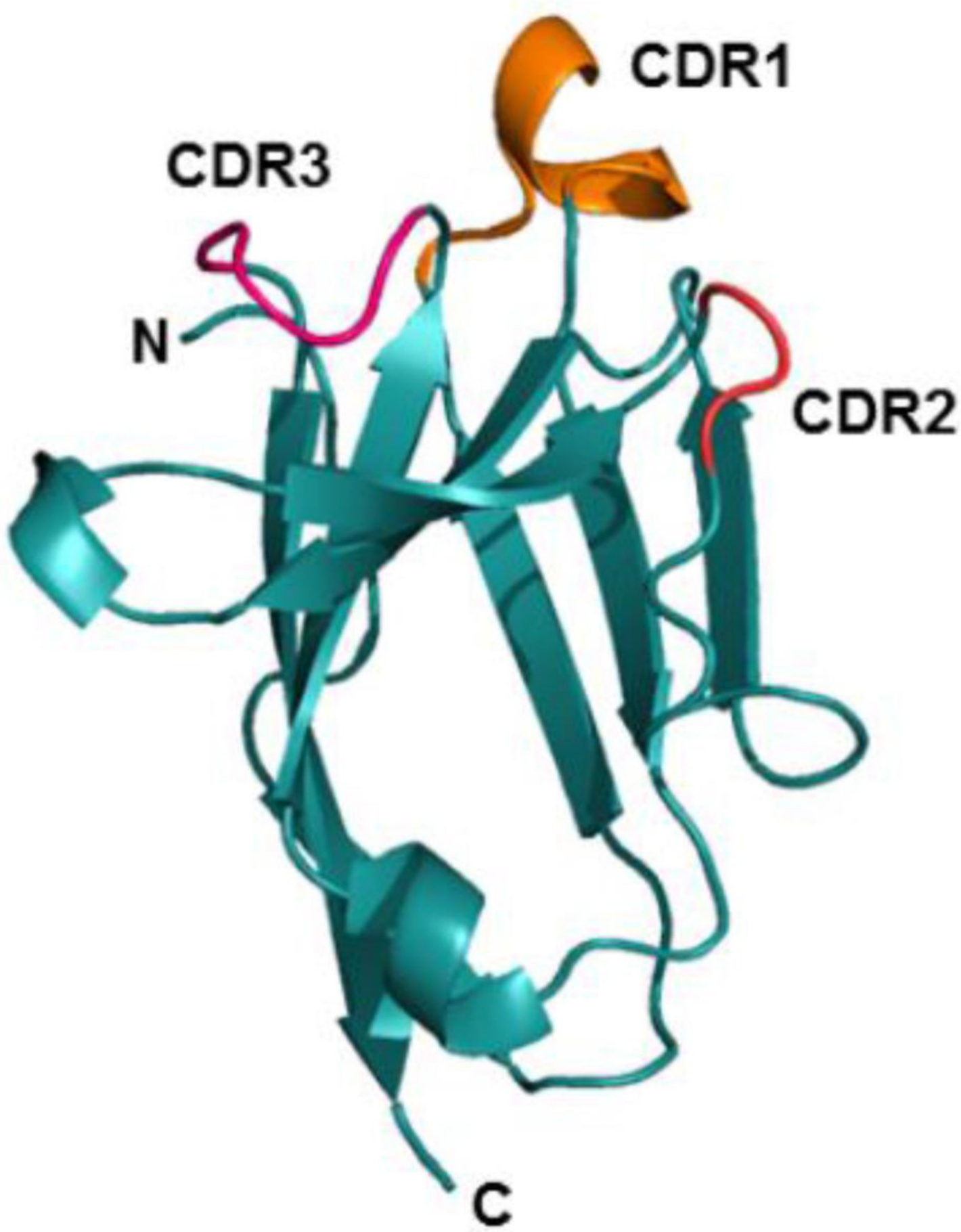
【圖32B】

用於表徵VHH2與VHH3中之表位差異的人類：硬骨魚pIgR域1 CDR交換

- pIgR係最早可識別之Fc受體，最早出現在硬骨魚中

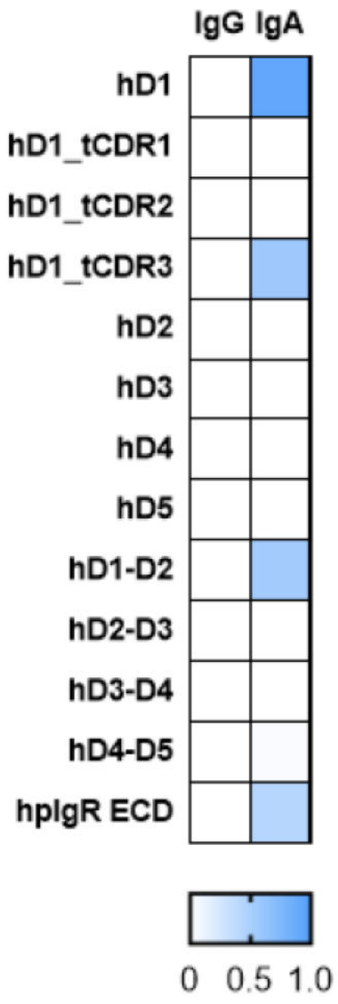


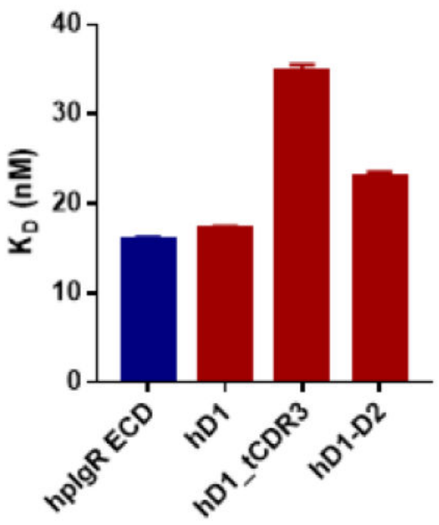
【圖33A】



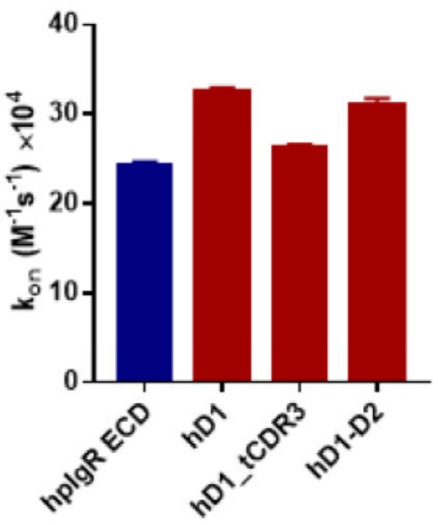
【圖33B】

IgA與hpIgR域1強力結合

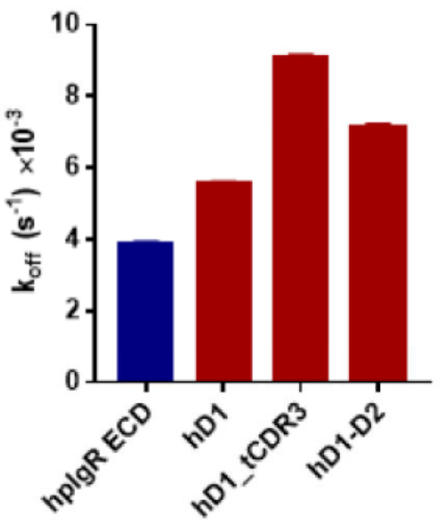




IgA與固定化pIgR的結合



IgA與固定化pIgR的結合

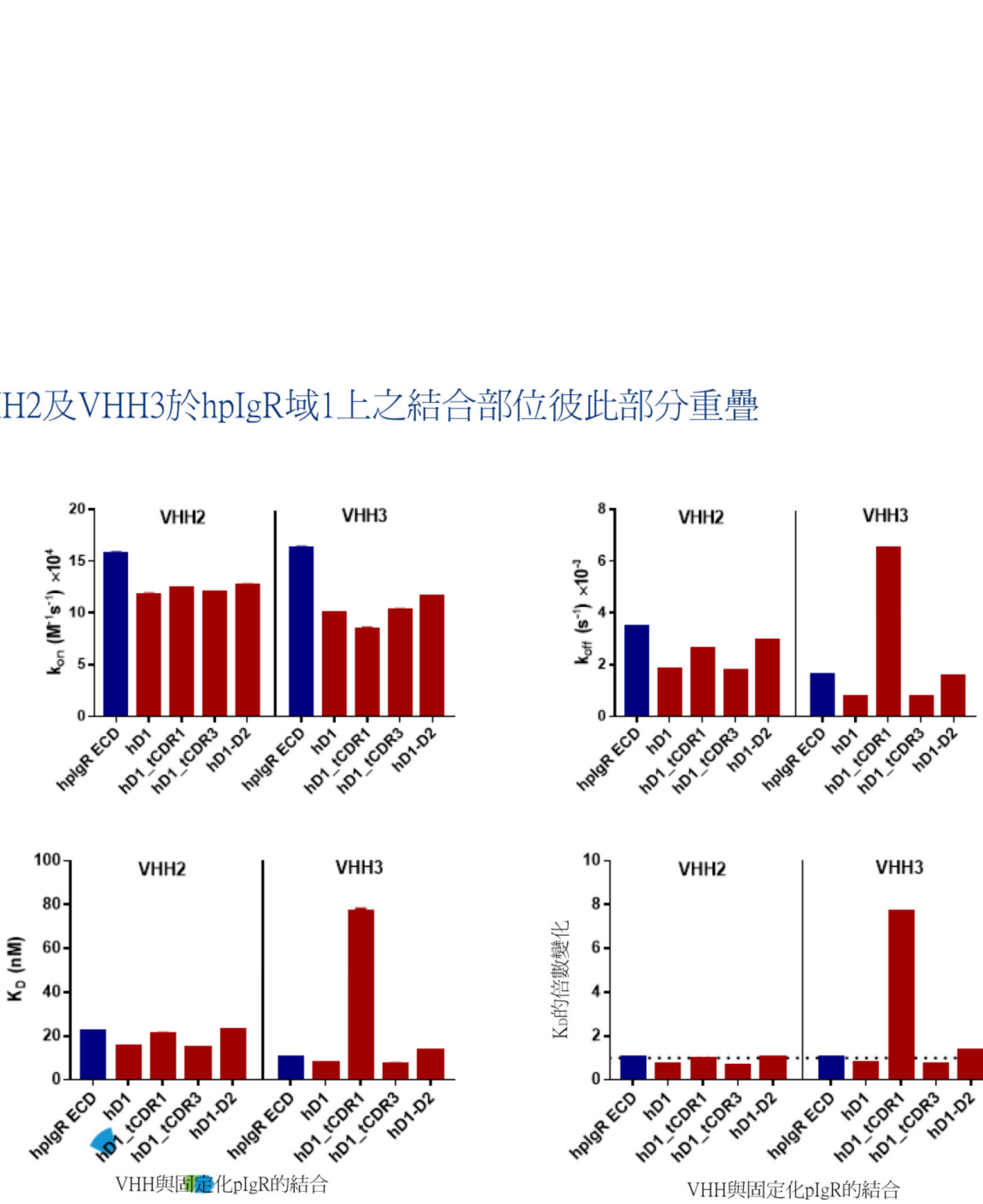


IgA與固定化pIgR的結合

IgA以1002 ±174 nM之K_D微弱地結合hD4-D5。

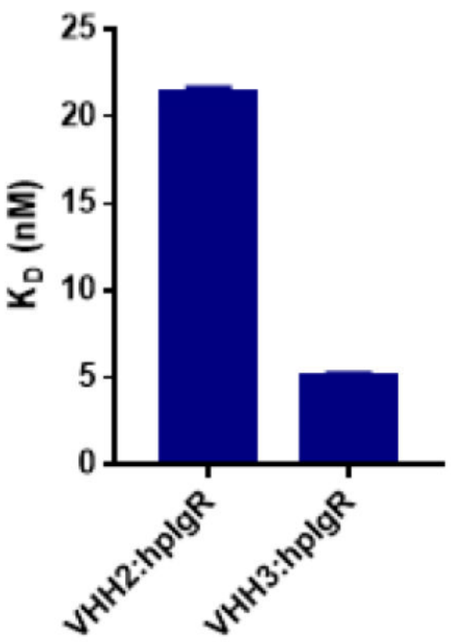
k_{on} = 7.84 ± 0.2 $M^{-1}s^{-1}$ (*10^4); k_{off} = 80.14 ± 13.4 s^{-1} (*10^{-3})

【圖33C】

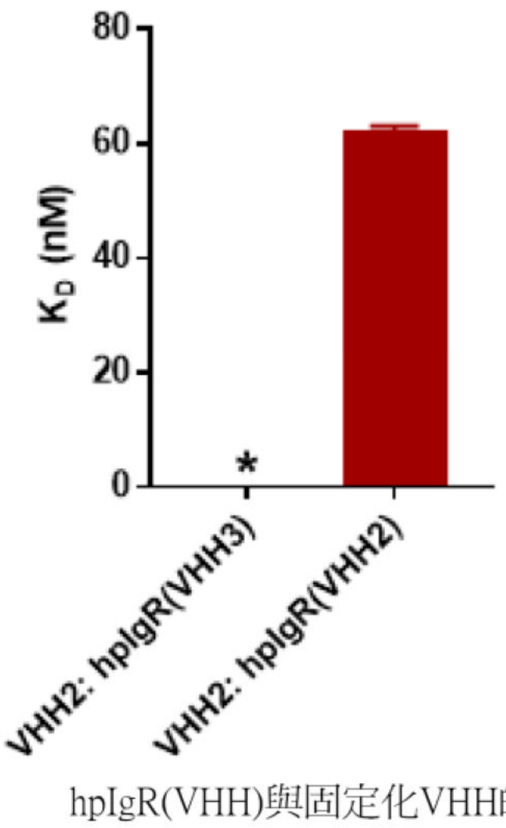

VHH2及VHH3於hpIgR域1上之結合部位彼此部分重疊
VHH2
VHH3
k_{on} ($M^{-1}s^{-1}$) ×10^4
k_{off} (s^{-1}) ×10^{-3}
K_D (nM)
K_D的倍數變化
hpIgR ECD
hD1
hD1_tCDR1
hD1_tCDR3
hD1-D2
VHH與固定化pIgR的結合
VHH與固定化pIgR的結合

【圖33D】

VHH2及VHH3彼此競爭結合



hpIgR與固定化VHH的結合



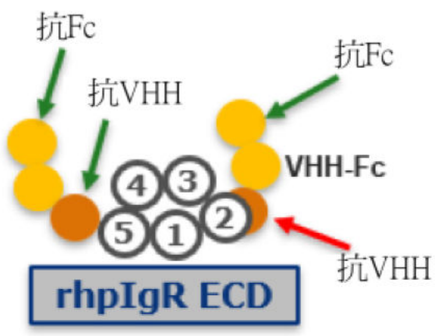
hpIgR(VHH)與固定化VHH的結合

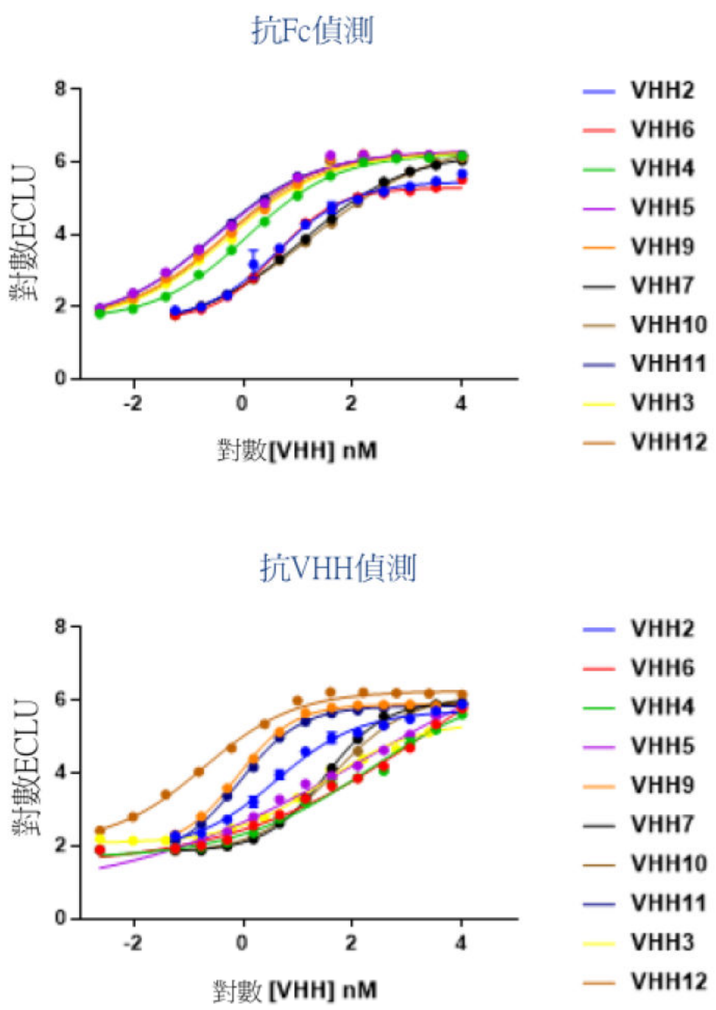
VHH2不會結合至pIgR-VHH3複合物
VHH3微弱地結合至pIgR-VHH2複合物

*無結合

【圖34】

VHH3至VHH6辨識出hpIgR上的埋藏表位

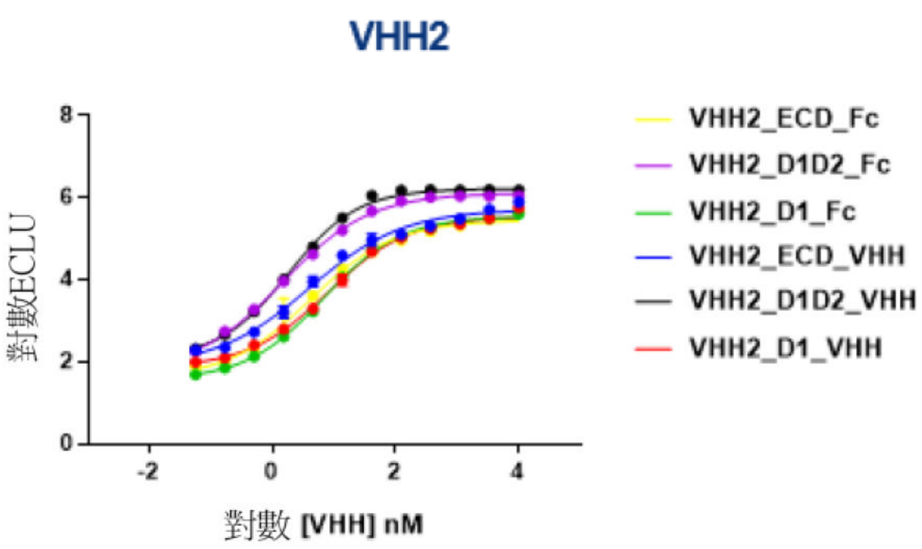


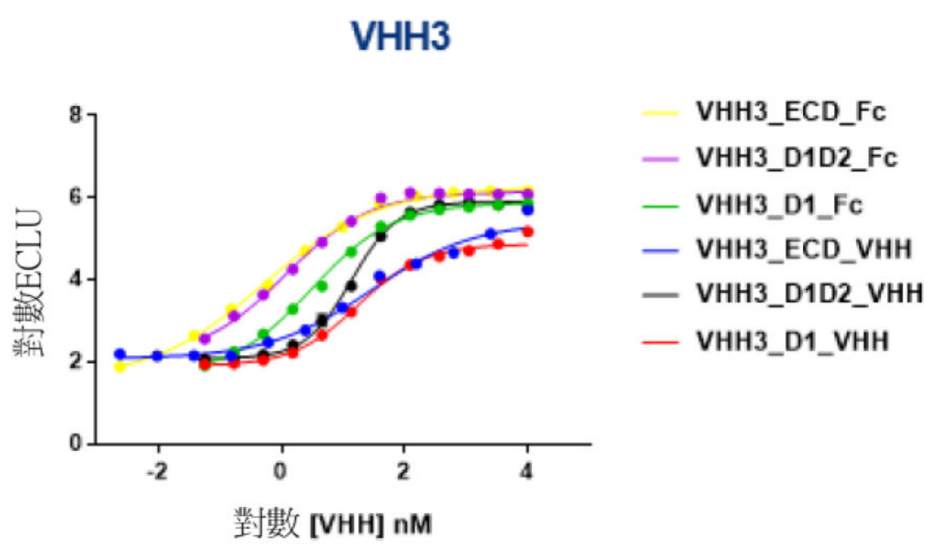


VHH #	抗Fc EC_{50} (nM)	抗VHH EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH2	4.2	4.0	1.0
VHH3	**0.5**	**28.6**	**54**
VHH4	**1.1**	**206.0**	**180**
VHH5	**0.3**	**178.5**	**592**
VHH6	**3.9**	**4187.0**	**1063**
VHH7	12.4	31.1	2.5
VHH9	0.4	0.8	1.8
VHH10	17.6	43.9	2.5
VHH11	0.3	0.8	3.2
VHH12	0.5	0.2	0.4

【圖35】

VHH3辨識出hpIgR域1界面上的複合表位

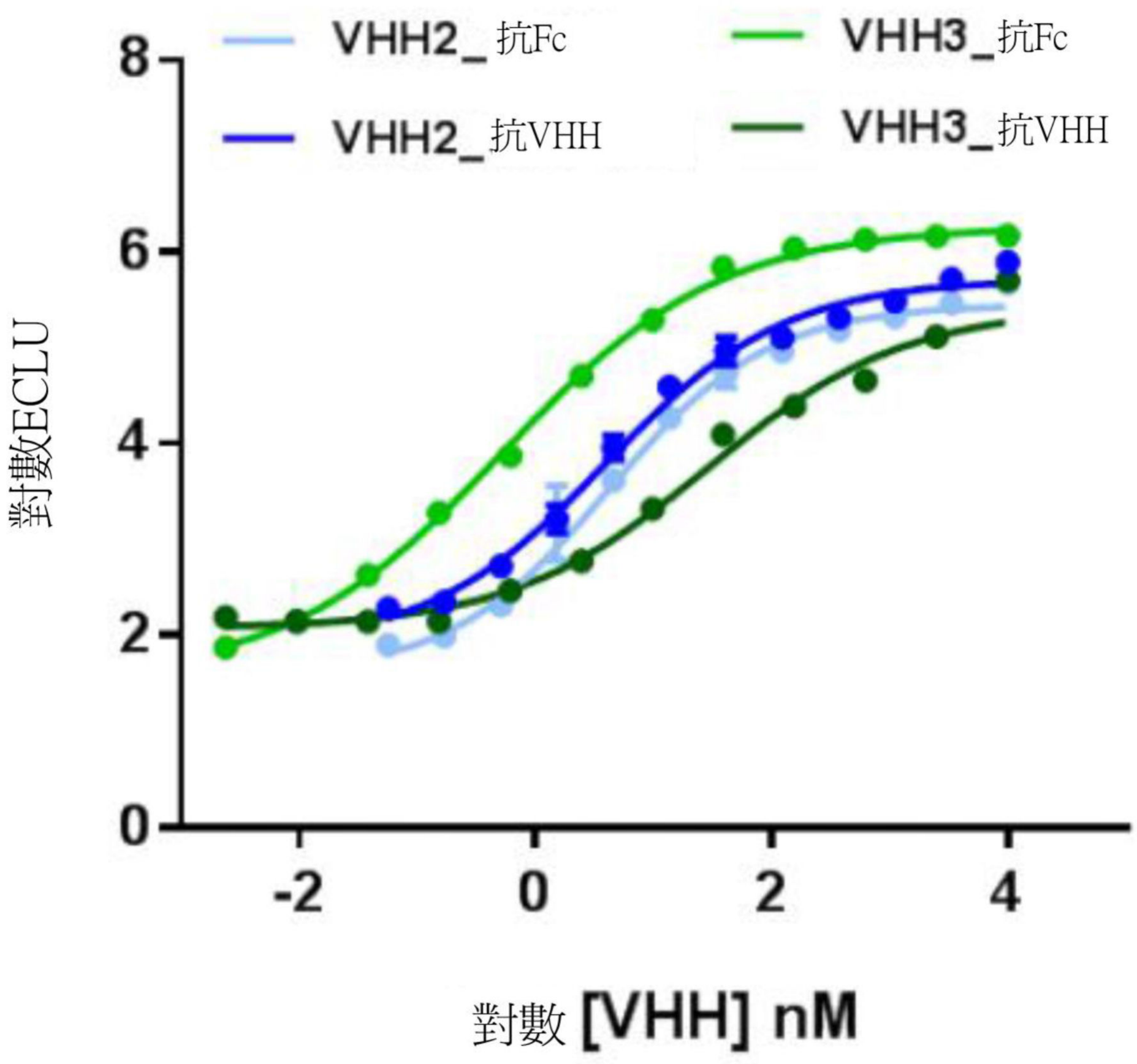




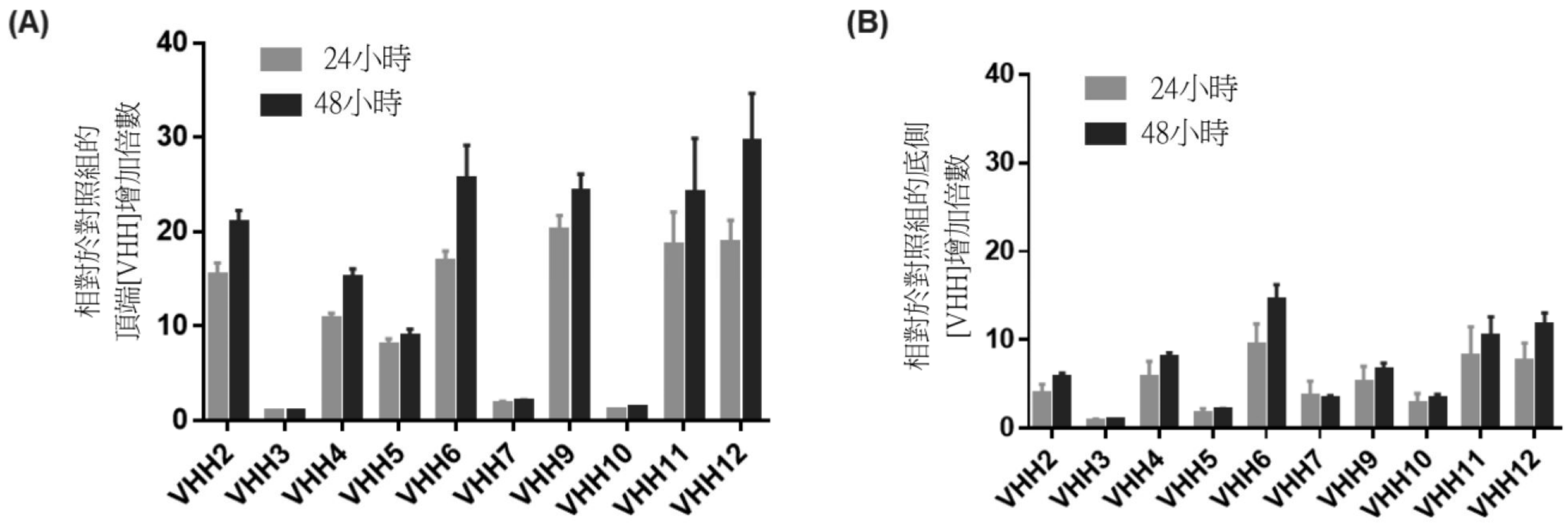
樣本	抗Fc EC_{50} (nM)	抗Fc EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH2_ECD	4.2	4.0	**1.0**
VHH2_D1D2	1.5	1.8	**1.2**
VHH2_D1	6.8	8.1	**1.2**

樣本	抗Fc EC_{50} (nM)	抗Fc EC_{50} (nM)	倍數變化
VHH3_ECD	0.5	28.6	**54.4**
VHH3_D1D2	1.2	13.7	**11.9**
VHH3_D1	3.1	17.6	**5.7**

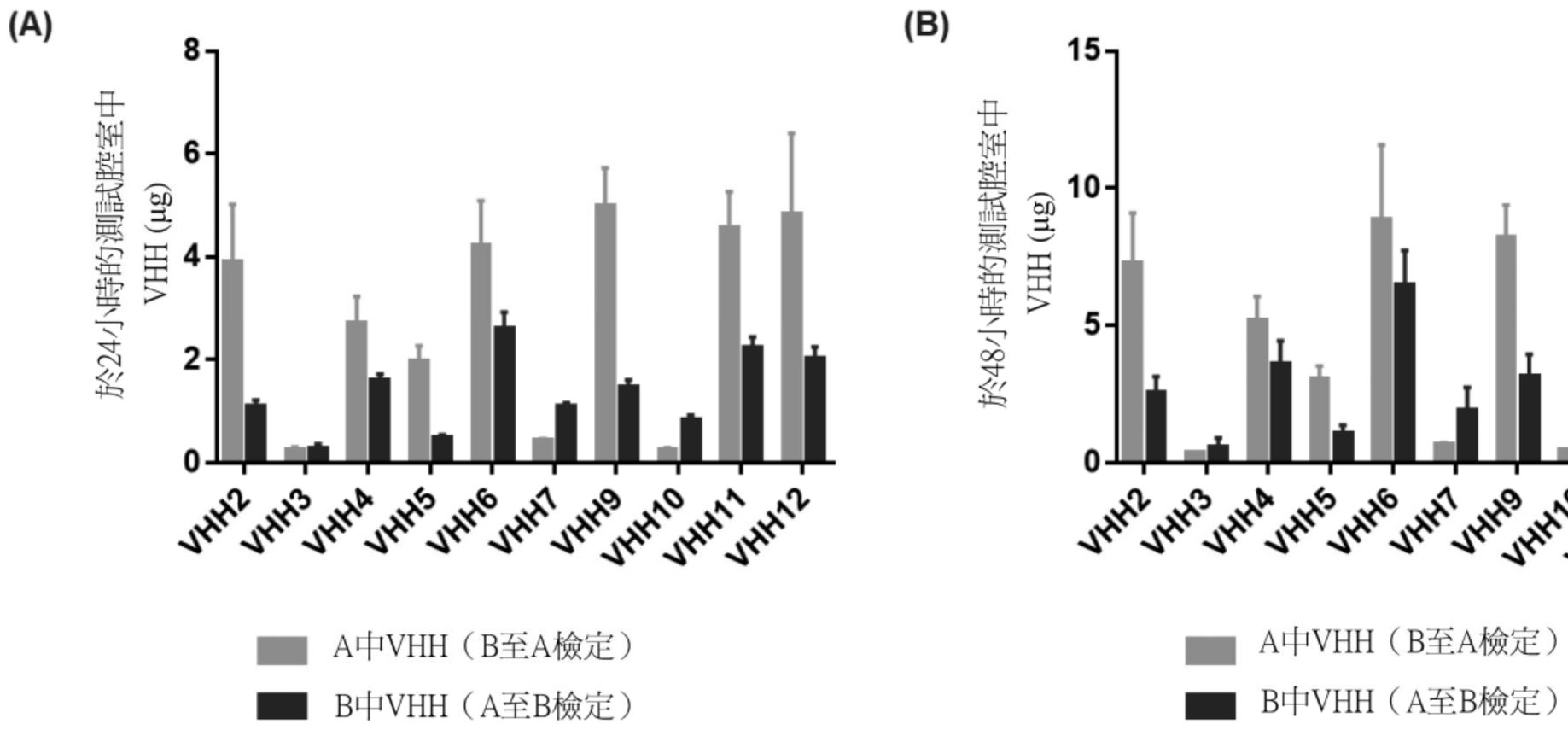
【圖36A】


VHH2_抗Fc
VHH2_抗VHH
VHH3_抗Fc
VHH3_抗VHH
8
6
4
2
0
對數ECLU
-2
0
2
4
對數 [VHH] nM

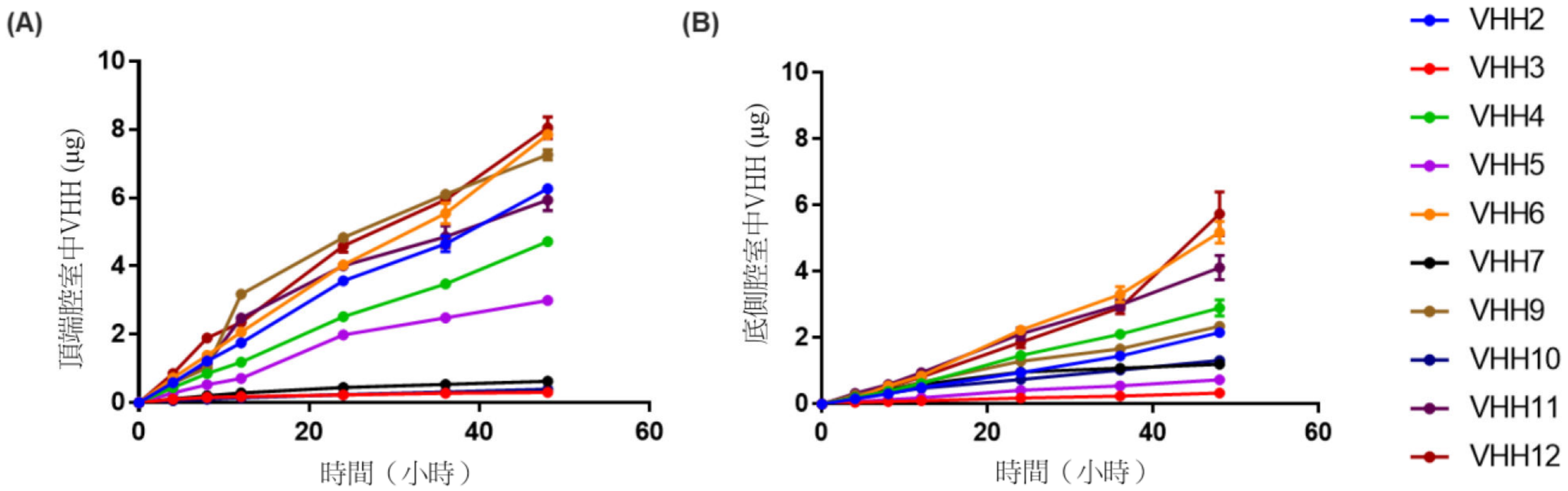
【圖36B】


(A)
相對於對照組的
頂端[VHH]增加倍數
24小時
48小時
0
10
20
30
40
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
(B)
相對於對照組的底側
[VHH]增加倍數
24小時
48小時
0
10
20
30
40
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖37A至圖37B】


(A)
於24小時的測試腔室中
VHH (μg)
8
6
4
2
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
A中VHH（B至A檢定）
B中VHH（A至B檢定）
(B)
於48小時的測試腔室中
VHH (μg)
15
10
5
0
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12
A中VHH（B至A檢定）
B中VHH（A至B檢定）

【圖38A至圖38B】


(A)
頂端腔室中VHH (μg)
時間（小時）
(B)
底側腔室中VHH (μg)
時間（小時）
VHH2
VHH3
VHH4
VHH5
VHH6
VHH7
VHH9
VHH10
VHH11
VHH12

【圖39A至圖39B】