



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108350064 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680063523.8

(22)申请日 2016.11.02

(30)优先权数据

62/249,868 2015.11.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/060134 2016.11.02

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/079314 EN 2017.05.11

(71)申请人 辛格生物技术有限公司

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 S·辛格

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 庞东成 李栋修

(51)Int.Cl.

G07K 16/10(2006.01)

A61K 39/42(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61K 38/55(2006.01)

G01N 33/68(2006.01)

G01N 33/563(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

权利要求书3页 说明书20页

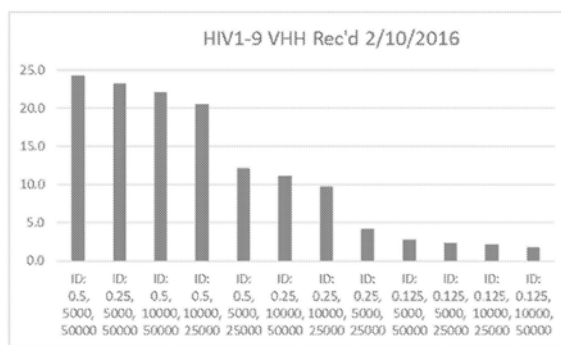
序列表30页 附图6页

(54)发明名称

针对细胞内抗原的单结构域抗体

(57)摘要

本发明提供了在不使用外源性靶向序列或化学组合物的情况下治疗病况或疾病的组合物和方法。本发明涉及单结构域抗体(sdAb)、包含针对导致病况或疾病的靶标的sdAb的蛋白和多肽。本发明还包括编码所述sdAb的核酸、包含所述sdAb蛋白和多肽以及包含所述sdAb的组合物。本发明包括所述组合物、sdAb以及编码sdAb的核酸用于预防性、治疗性或诊断性目的的应用。



1. 一种抗1型人免疫缺陷病毒 (HIV-1) 逆转录酶单结构域抗体 (sdAb)。
2. 一种抗HIV-1逆转录酶sdAb, 其中, 所述抗HIV-1逆转录酶sdAb包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列。
3. 一种使用权利要求1或2所述的抗HIV-1逆转录酶sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法, 所述方法包括对有需要的受试者施用有效量的所述抗HIV-1逆转录酶sdAb。
4. 如权利要求3所述的方法, 其中, 所述受试者是哺乳动物。
5. 如权利要求4所述的方法, 其中, 所述受试者是人。
6. 如权利要求3所述的方法, 其中, 所述抗HIV-1逆转录酶sdAb与一种或多种化合物组合施用。
7. 如权利要求6所述的方法, 其中, 所述一种或多种化合物是蛋白酶抑制剂。
8. 如权利要求3所述的方法, 其中, 向有需要的受试者施用有效量的所述抗HIV-1逆转录酶sdAb包括静脉内施用、肌内施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或气雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用。
9. 一种分离的多肽, 所述分离的多肽包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列。
10. 一种抗体, 所述抗体针对权利要求9所述的多肽。
11. 一种测定来自受试者的样品中的抗HIV-1逆转录酶sdAb水平的方法, 所述方法包括以下步骤:
 - a) 生成针对包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列的多肽的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体;
 - b) 从所述受试者获得样品;
 - c) 用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测, 以确定受试者中sdAb的量; 和
 - d) 对所述受试者中sdAb的量进行定量。
12. 如权利要求11所述的方法, 其中, 所述定量免疫检测包括酶联免疫吸附检测 (ELISA)、特异性分析物标记和再俘获检测 (SALRA)、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。
13. 一种抗埃博拉VP24单结构域抗体 (sdAb)。
14. 一种抗埃博拉VP24 sdAb, 其中, 所述抗埃博拉VP24 sdAb包含SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列。
15. 一种使用权利要求13或14所述的抗埃博拉VP24 sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法, 所述方法包括对有需要的受试者施用有效量的所述抗埃博拉VP24 sdAb。
16. 如权利要求15所述的方法, 其中, 所述受试者是哺乳动物。
17. 如权利要求16所述的方法, 其中, 所述受试者是人。
18. 如权利要求15所述的方法, 其中, 所述抗埃博拉VP24 sdAb与一种或多种化合物组合施用。
19. 如权利要求18所述的方法, 其中, 所述一种或多种化合物是抗病毒化合物。

20. 如权利要求14所述的方法,其中,向有需要的受试者施用有效量的所述抗埃博拉VP24 sdAb包括静脉内施用、肌内施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用。

21. 一种分离的多肽,所述分离的多肽包含SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列。

22. 一种抗体,所述抗体针对权利要求21所述的多肽。

23. 一种测定来自受试者的样品中的抗埃博拉VP24 sdAb水平的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 生成针对包含SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列的多肽的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体;

b) 从所述受试者获得样品;

c) 用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测,以确定受试者中sdAb的量;和

d) 对所述受试者中sdAb的量进行定量。

24. 如权利要求23所述的方法,其中,所述定量免疫检测包括酶联免疫吸附检测(ELISA)、特异性分析物标记和再俘获检测(SALRA)、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。

25. 一种抗花生四烯酸12-脂氧合酶(ALOX12)单结构域抗体(sdAb)。

26. 一种抗ALOX12 sdAb,其中,所述抗ALOX12 sdAb包含SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列。

27. 一种使用权利要求25或26所述的抗ALOX12 sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法,所述方法包括对有需要的受试者施用有效量的所述抗ALOX12 sdAb。

28. 如权利要求27所述的方法,其中,所述受试者是哺乳动物。

29. 如权利要求28所述的方法,其中,所述受试者是人。

30. 如权利要求27所述的方法,其中,所述抗ALOX12 sdAb与一种或多种化合物组合施用。

31. 如权利要求27所述的方法,其中,向有需要的受试者施用有效量的所述抗ALOX12 sdAb包括静脉内施用、肌内施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用。

32. 一种分离的多肽,所述分离的多肽包含SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列。

33. 一种抗体,所述抗体针对权利要求32所述的多肽。

34. 一种测定来自受试者的样品中的抗ALOX12 sdAb水平的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 生成针对包含SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列的多肽的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体;

b) 从所述受试者获得样品;

c) 用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测,以确定受试者中sdAb的量;
和

d) 对所述受试者中sdAb的量进行定量。

35. 如权利要求34所述的方法,其中,所述定量免疫检测包括酶联免疫吸附检测(ELISA)、特异性分析物标记和再俘获检测(SALRA)、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。

针对细胞内抗原的单结构域抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本PCT国际专利申请要求提交于2015年11月2日的美国临时专利申请62/249,898号的权利,本文通过援引并入其整体内容。

[0003] 序列表

[0004] 本申请与代替纸件副本的文本格式的序列表一同提交。序列表作为标题为“序列表.txt”的文件提供,其创建于2016年10月27日,大小为58kb。序列表的电子格式中的信息在本文通过援引以其整体并入。

背景技术

[0005] 作为单抗原结合蛋白或作为较大的蛋白或多肽中的抗原结合结构域的单结构域抗体(sdAb)的应用提供了相比于常规抗体或抗体片段的应用的许多显著优点。sdAb的优点包括:仅需要单个结构域来以高亲和力以及高选择性结合抗原;sdAb可由单个基因表达,且不需要翻译后修饰;sdAb对于包括热、pH和蛋白酶在内的变性试剂或条件高度稳定;sdAb制备廉价;且sdAb能到达常规抗体所不可及的靶标和表位。

[0006] 存在由异常细胞内或跨膜成分(如核苷酸和蛋白)所导致的许多疾病或病况,例如病毒感染或癌症。可以利用对异常组分的消除来预防或治疗所述疾病或病况。存在许多可利用来治疗此类疾病的药学化合物,但这些化合物可能低效、无法递送或对于未受影响的细胞具毒性。

[0007] 其它治疗包括使用包含外源性靶向序列的治疗蛋白或治疗剂以使所述治疗剂能被细胞膜的受体所识别,从而使得所述治疗剂能够跨过细胞膜并进入细胞。一旦治疗剂处在细胞内部,该治疗剂能够与靶成分相互作用以便治疗疾病。然而,外源性靶向序列的使用可能限制治疗剂所靶向的细胞类型,并且增加制备治疗剂的成本。

[0008] 出于上述原因,需要如下的治疗或预防疾病的组合物和方法:其不依赖于外源性靶向序列或化学组合物来进入细胞,并且有效地仅靶向体内受影响的细胞。

[0009] 本发明涉及单结构域抗体(sdAb)、包含sdAb的蛋白和多肽。所述sdAb针对导致病况或疾病的靶标。本发明还包括编码所述sdAb的核酸、包含所述sdAb的蛋白和多肽以及组合物。本发明包括所述组合物、sdAb、蛋白或多肽出于预防性、治疗性或诊断性目的的应用。本发明还包括针对本发明的sdAb的单克隆抗体的应用。

发明内容

[0010] 本发明涉及用于治疗病况或疾病的sdAb。一个实施方式涉及抗1型人免疫缺陷病毒(HIV-1)逆转录酶单结构域抗体(sdAb)。在一个方面,抗HIV-1逆转录酶sdAb包括SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列。本发明还包括使用抗HIV-1逆转录酶sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法,所述方法通过对有需要的受试者施用有效量的抗HIV-1逆转录酶sdAb来进行。受试者可以是哺乳动物,例如人。抗HIV-1逆转录酶sdAb可以与一种或多种化合物(例如,蛋白酶抑制剂)组合施用。向有需要的受试者施用有效量的抗

HIV-1逆转录酶sdAb可以通过静脉内施用、肌肉施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或气雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用来进行。

[0011] 在另一个实施方式中,本发明涉及具有SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列的分离的多肽。在另一个实施方式中,本发明包括针对SEQ ID NO:27的多肽的抗体。

[0012] 此外据设想,本发明包括测定来自受试者的样品中的抗HIV-1逆转录酶sdAb水平的方法,所述方法包括以下步骤:a)生成针对包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列的多肽的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体;b)从受试者获得样品;c)用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测,以确定受试者中sdAb的量;由此测定受试者中sdAb的量。在一个方面,定量免疫检测包括酶联免疫吸附检测(ELISA)、特异性分析物标记和再俘获检测(SALRA)、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。

[0013] 本发明的另一个实施方式涉及抗埃博拉VP24 sdAb。在一个方面,抗埃博拉VP24 sdAb包括SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列。本发明还包括使用抗埃博拉VP24 sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法,所述方法通过对有需要的受试者施用有效量的抗埃博拉VP24 sdAb来进行。受试者可以是哺乳动物,例如人。抗埃博拉VP24 sdAb可以与一种或多种化合物(例如,蛋白酶抑制剂)组合施用。向有需要的受试者施用有效量的抗埃博拉VP24 sdAb可以通过静脉内施用、肌肉施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或气雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用来进行。

[0014] 在另一个实施方式中,本发明涉及具有SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列的分离的多肽。在另一个实施方式中,本发明包括针对SEQ ID NO:55的多肽的抗体。

[0015] 此外据设想,本发明包括测定来自受试者的样品中的抗埃博拉VP24 sdAb水平的方法,所述方法包括以下步骤:a)生成针对包含SEQ ID NO:55所述的氨基酸序列的多肽的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体;b)从受试者获得样品;c)用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测,以确定受试者中sdAb的量;由此测定受试者中sdAb的量。在一个方面,定量免疫检测包括ELISA、SALRA、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。

[0016] 本发明的再一个实施方式涉及抗花生四烯酸12-脂氧合酶(ALOX12)sdAb。在一个方面,抗ALOX12 sdAb包括SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列。本发明还包括使用抗ALOX12 sdAb在受试者中治疗疾病、防止疾病进展或者防止疾病复发的方法,所述方法通过对有需要的受试者施用有效量的抗ALOX12 sdAb来进行。受试者可以是哺乳动物,例如人。抗ALOX12 sdAb可以与一种或多种化合物组合施用。向有需要的受试者施用有效量的抗ALOX12sdAb可以通过静脉内施用、肌肉施用、口服施用、直肠施用、肠道施用、胃肠外施用、眼内施用、皮下施用、透皮施用、作为滴眼液施用、作为鼻喷雾施用、通过吸入或气雾化施用、局部施用以及作为植入性药物施用来进行。

[0017] 在另一个实施方式中,本发明涉及具有SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列的分离的多肽。在另一个实施方式中,本发明包括针对SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52的多肽的抗体。

[0018] 此外据设想,本发明包括测定来自受试者的样品中的抗HIV-1逆转录酶sdAb水平的方法,所述方法包括以下步骤:a)生成针对包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列的多肽

的一个或多个结构域的小鼠单克隆抗体；b) 从受试者获得样品；c) 用所述小鼠单克隆抗体和所述样品进行定量免疫检测，以确定受试者中的sdAb量；由此测定受试者中的sdAb量。在一个方面，定量免疫检测包括ELISA、SALRA、液相色谱、质谱、荧光活化细胞分选或其组合。

附图说明

[0019] 本发明的这些及其它特征、方面和优点将参照以下说明、所附权利要求以及附图而得到更好的理解，其中：

[0020] 图1和2描绘了使用HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 的ELISA的结果；

[0021] 图3和4描绘了使用HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 的系列稀释液的ELISA的结果；

[0022] 图5至图8描绘了使用VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 的ELISA的结果；且

[0023] 图9和10描绘了使用VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 的系列稀释液的ELISA的结果。

具体实施方式

[0024] 如本文所用，以下术语及其变化形式具有下文给出的含义，除非在使用此类术语的上下文中明确意指不同含义。

[0025] 本文所用术语“一个 (a, an)”和“该/所述 (the)”及类似指代词应理解为涵盖单数和复数，除非其在上下文中的使用表明为另外意思。

[0026] 术语“抗原决定物”是指由抗原结合分子 (例如本发明的sdAb或多肽)、更具体地由抗原结合分子的抗原结合位点所识别的抗原上的表位。术语“抗原决定物”和“表位”可以互换使用。能结合特定的抗原决定物、表位、抗原或蛋白、对其具有亲和力和/或对其具有特异性的氨基酸序列被称为“抗”或“针对”所述抗原决定物、表位、抗原或蛋白。

[0027] 如本文所用，术语“包含”和该术语的变化形式 (如“包括”和“含有”) 并非意在排除其它添加物、组分、整数或步骤。

[0028] 据设想，本文所述的sdAb、多肽和蛋白可以含有所谓的“保守”氨基酸取代，其通常被描述为其中氨基酸残基被具有相似化学结构并且对多肽的功能、活性或其它生物学性质几乎没有或基本没有影响的另一个氨基酸残基所替代的氨基酸取代。保守氨基酸取代是本领域公知的。保守取代是其中以下组 (a) - (e) 中的一个氨基酸被同组的另一个氨基酸所取代的取代：(a) 小的脂肪族非极性或低极性残基：Ala、Ser、Thr、Pro和Gly；(b) 极性带负电荷的残基及其 (不带电荷的) 酰胺：Asp、Asn、Glu和Gln；(c) 极性带正电荷的残基：His、Arg和Lys；(d) 大的脂肪族非极性残基：Met、Leu、Ile、Val和Cys；和 (e) 芳香族残基：Phe、Tyr和Trp。其它保守取代包括：Ala代以Gly或代以Ser；Arg代以Lys；Asn代以Gln或代以His；Asp代以Glu；Cys代以Ser；Gln代以Asn；Glu代以Asp；Gly代以Ala或代以Pro；His代以Asn或代以Gln；Ile代以Leu或代以Val；Leu代以Ile或代以Val；Lys代以Arg，代以Gln或代以Glu；Met代以Leu、代以Tyr或代以Ile；Phe代以Met、代以Leu或代以Tyr；Ser代以Thr；Thr代以Ser；Trp代以Tyr；Tyr代以Trp；以及/或者Phe代以Val、代以Ile或代以Leu。

[0029] 本文所用“结构域”通常是指抗体链的球形区域、特别是重链抗体的球形区域，或

者基本由所述球形区域组成的多肽。

[0030] sdAb的氨基酸序列和结构典型地由四个框架区或“FR”构成,所述框架区被分别称作“框架区1”或“FR1”;“框架区2”或“FR2”;“框架区3”或“FR3”;和“框架区4”或“FR4”。框架区被三个互补决定区或“CDR”所隔断,所述互补决定区被分别称为“互补决定区1”或“CDR1”;“互补决定区2”或“CDR2”;和“互补决定区3”或“CDR3”。

[0031] 如本文所用,术语“人源化sdAb”是指其中天然存在的VHH序列的氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基被来自人的常规4-链抗体的VH结构域中相应位置处存在的一个或多个氨基酸残基所替代的sdAb。这可以通过本领域公知的方法进行。例如,sdAb的FR可以被可变FR替代。

[0032] 如本文所用,“分离的”核酸或氨基酸被与其通常所关联的至少一种其它成分(例如,其来源或培养基、另一种核酸、另一种蛋白/多肽、另一种生物成分或大分子或污染物、杂质或次要成分)分离开。

[0033] 术语“哺乳动物”被定义为属于哺乳纲的个体,且包括但不限于人、家庭动物和农场动物、以及动物园、运动和宠物动物,例如牛、马、绵羊、狗和猫。

[0034] 如本文所用,“药学可接受载剂”意在包括与药物施用相容的任何和所有的溶剂、分散介质、涂层、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗和延迟吸收剂等等。合适的载剂描述于最新版的本领域标准参考书Remington's Pharmaceutical Sciences中。这类载剂或稀释剂的优选实例包括但不限于水、盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液、PBS(磷酸盐缓冲盐水)和5%人血清白蛋白。也可以使用脂质体、阳离子脂质和非水性载体如不挥发性油(fixed oil)。这类介质和试剂在药学活性物质中的使用是本领域公知的。除非任何常规介质或试剂都与上文限定的治疗剂不相容,否则考虑其在本发明的组合物中的使用。

[0035] “定量免疫检测”是指通过使用抗体来测定样品中存在的抗原量的任何手段。进行定量免疫检测的方法包括但不限于酶联免疫吸附检测(ELISA)、特异性分析物标记和再俘获检测(SALRA)、液相色谱、质谱和荧光活化细胞分选等。

[0036] 术语“溶液”是指包含溶剂和溶质的组合物,且包括真溶液和悬浮液。溶液的实例包括溶解于液体中的固体、液体或气体以及悬浮于液体中的颗粒或胶束。

[0037] 术语“特异性”是指特定的抗原结合分子或抗原结合蛋白分子所能结合的不同类型的抗原或抗原决定物的数目。抗原结合蛋白的特异性可以基于亲和力和/或亲合力(avidity)来确定。由抗原与抗原结合蛋白的解离平衡常数(KD)所表示的亲和力是抗原决定物和抗原结合蛋白上的抗原结合位点之间的结合强度的量度:KD值越小,抗原决定物和抗原结合分子之间的结合强度越强(作为另选,亲和力也可以以亲和力常数(KA)表达,其为1/KD)。本领域技术人员应该清楚,亲和力可以根据所关注的特定抗原来确定。亲合力是抗原结合分子和抗原之间的结合强度的量度。亲合力既涉及抗原决定物和抗原结合分子上的其抗原结合位点之间的亲和力,也涉及抗原结合分子上存在的相关结合位点的数目。抗原结合蛋白与抗原或抗原决定物的特异性结合可以由任何已知方式来确定,例如,Scatchard分析和/或竞争性结合测试如放射免疫检测(RIA)、酶免疫检测(EIA)和夹心竞争检测。

[0038] 如本文所用,术语“重组”是指用于产生本发明的sdAb的基因工程化方法(例如,克隆和扩增)的应用。

[0039] “单结构域抗体”、“sdAb”或“VHH”可以一般性定义为包含由三个互补决定区隔断

的四个框架区所组成的氨基酸序列的多肽或蛋白。其由FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4表示。本发明的sdAb也包括包含该sdAb氨基酸序列的多肽或蛋白。典型地，sdAb在如美洲驼等骆驼科动物中产生，但也可以利用本领域公知的技术合成产生。如本文所用，天然存在的重链抗体中存在的可变结构域也被称作“VHH结构域”，以便将其与存在于常规4链抗体中的称作“VH结构域”的重链可变结构域以及存在于常规4链抗体中的称作“VL结构域”的轻链可变结构域相区分。“VHH”和“sdAb”在本文互换使用。sdAb或多肽的氨基酸残基的编号根据Kabat等(“Sequence of proteins of immunological interest,”US Public Health Services,NIH Bethesda,MD,公开号91)所给出的VH结构域的一般编号进行。根据该编号，sdAb的FR1包括1位至30位的氨基酸残基，sdAb的CDR1包括31位至36位的氨基酸残基，sdAb的FR2包括36位至49位的氨基酸残基，sdAb的CDR2包括50位至65位的氨基酸残基，sdAb的FR3包括66位至94位的氨基酸残基，sdAb的CDR3包括95位至102位的氨基酸残基，且sdAb的FR4包括103位至113位的氨基酸残基。

[0040] 术语“合成”是指通过体外化学合成或酶合成的生产。

[0041] 本文所用的术语“靶标”是指由sdAb所识别的任何组分、抗原或部分。术语“细胞内靶标”是指存在于细胞内的任何组分、抗原或部分。“跨膜靶标”是位于细胞膜内的组分、抗原或部分。“胞外靶标”是指位于细胞外部的组分、抗原或部分。

[0042] 本文所用的“治疗组合物”是指旨在具有治疗效果的物质，例如药物组合物、遗传材料、生物制剂和其它物质。遗传材料包括旨在具有直接或间接的遗传治疗效果的物质，例如遗传载体、遗传调节子要素、遗传结构要素、DNA和RNA等。生物制剂包括作为旨在具有治疗效果的活物质或源自活物质的物质。

[0043] 如本文所用，短语“治疗有效量”和“预防有效量”是指在治疗、预防或管理疾病或疾病的显性症状中提供治疗益处的量。治疗有效量可以治疗疾病或病况、疾病的症状、或对疾病的易感性，其目的在于治愈、疗愈、减轻、缓解、改变、补救、改进、改善或影响疾病、疾病的症状、或对疾病的易感性具治疗有效性的具体量可以由普通医学从业人员容易地确定，并且可能根据本领域已知的因素而有所变化，例如疾病类型、患者病史和年龄、疾病阶段以及其它治疗剂的施用。

[0044] 本发明涉及针对病毒和胞内组分的单结构域抗体(sdAb)以及包含该sdAb的蛋白和多肽和编码所述蛋白和多肽的核苷酸。本发明还可以涉及针对胞内、跨细胞和胞外靶标或抗原的sdAb。本发明还包括编码sdAb的核酸、包含sdAb的蛋白和多肽以及组合物。本发明包括所述组合物、sdAb、蛋白或多肽用于预防性、治疗性或诊断性目的用途。

[0045] sdAb具有许多独特的结构特征和功能性质，这使得sdAb在作为功能性抗原结合结构域或蛋白使用上极具优势。sdAb在没有轻链可变结构域时与抗原结合，并且能充当单一的、相对小的、功能性抗原结合结构单元、结构域或蛋白。这将sdAb与常规抗体的结构域区分开来，后者本身不充当抗原结合蛋白或结构域，而是需要与诸如抗原结合片段(Fab)或单链可变片段(ScFv)等常规抗体片段组合以便于抗原结合。

[0046] sdAb可以通过本领域公知的方法获得。例如一种获得sdAb的方法包括：(a)用一种或多种抗原对骆驼科动物进行免疫，(b)从经免疫的骆驼科动物分离外周淋巴细胞，获得总RNA并合成相应的互补DNA(cDNA)，(c)构建编码VHH结构域的cDNA片段的文库，(d)利用PCR将步骤(c)中获得的编码VHH结构域的cDNA转录为信使RNA，将该mRNA转化为核糖体展示形

式,并通过核糖体展示来选择VHH结构域,和(e)在合适的载体中表达VHH结构域,并可选地将表达的VHH结构域纯化。

[0047] 另一种获得本发明的sdAb的方法通过如下进行:利用核酸合成技术制备编码sdAb的核酸,随后将该核酸在体内或体外表达。另外,本发明的sdAb、多肽和蛋白可以使用用于制备蛋白、多肽或其它氨基酸序列的合成或半合成技术来制备。

[0048] 本发明的sdAb通常结合至所有天然存在或合成的靶标的类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段,或至少结合至含有一个或多个抗原决定物或表位的靶标的那些类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段,所述一个或多个抗原决定物或表位与本发明的sdAb在野生型靶标中所结合的抗原决定物或表位基本相同。本发明的sdAb可以以与本发明的sdAb与野生型靶标结合的亲和力和特异性相比相同、更高或更低的亲和力和/或特异性来与所述类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段相结合。此外,本发明的sdAb与靶标的类似物、变体、突变体、等位基因、部分和片段中的一些结合但不与另一些结合的情形也考虑在本发明的范围内。另外,本发明的sdAb可以被入源化,并且可以是单价或多价的,以及/或者多特异性的。另外,本发明的sdAb可以结合靶蛋白的磷酸化形式以及靶蛋白的非磷酸化形式。sdAb可以与诸如白蛋白或其他大分子等其他分子连接。

[0049] 另外,sdAb为多价的情形也落在本发明范围内,即,sdAb可以具有针对靶标的两个以上不同表位的两种以上的蛋白或多肽。在这类多价sdAb中,蛋白或多肽可以针对例如相同表位、基本等价表位、或不同表位。所述不同表位可以位于相同靶标上,或可位于两种以上的不同靶标上。

[0050] 此外,还设想了本发明的一种或多种sdAb的序列可以与一种或多种连接子序列连接或接合。连接子可以是例如含有丝氨酸、甘氨酸和丙氨酸的组的蛋白序列。

[0051] 此外,使用本发明的sdAb的部分、片段、类似物、突变体、变体、等位基因和/或衍生物也落入本发明的范围,只要其适于所描述的用途即可。

[0052] 由于本发明的sdAb主要旨在用于治疗性和/或诊断性用途,其针对哺乳动物、优选人靶标。然而,本文所述的sdAb可以与来自其它物种的靶标具交叉反应性,例如,与来自灵长目或其他动物的一种或多种其它物种(例如,小鼠、大鼠、兔、猪或狗)的靶标,特别是在于靶标相关疾病所关联的疾病和病况的动物模型中。

[0053] 在另一方面,本发明涉及编码本发明的sdAb的核酸。这类核酸可以为例如遗传构建体的形式。

[0054] 在另一方面,本发明涉及表达或能够表达本发明的sdAb以及/或者含有编码本发明的sdAb的核酸的宿主或宿主细胞。sdAb的序列可以用于插入任何生物体的基因组来创建遗传修饰的生物体(GMO)。实例包括但不限于植物、细菌、病毒和动物。

[0055] 本发明还涉及制备或生成sdAb、编码sdAb的核酸、表达或能够表达所述sdAb的宿主细胞、含有本发明的sdAb的产品和组合物的方法。

[0056] 本发明还涉及sdAb、编码sdAb的核酸、宿主细胞、本文描述的产品和组合物的应用和用途。这类产品或组合物可以例如为用于治疗或预防疾病的药物组合物,或者用于诊断用途的产品或组合物。sdAb可以用于多种检测中,例如用于测定sdAb的血清和组织水平的ELISA检测和质谱检测。

[0057] 在另一方面,编码本发明的一种或多种sdAb的核酸可以被插入生物体的基因组中

以治疗或预防疾病。

[0058] 本发明一般性涉及sdAb以及包括一种或多种此类sdAb或者基本由其组成的蛋白或多肽,其可以用于预防性、治疗性和/或诊断性目的。

[0059] 本发明中详细描述的方法和组合物可以用于治疗本文所述的疾病,且可以以本文所述或者已知的任何剂量和/或配方以及本文所述或者本领域技术人员已知的任何施用途径来使用。

[0060] 本发明的sdAb可以用于治疗和预防由病毒或由异常细胞蛋白所致的疾病。本发明的sdAb还可以用于治疗和预防疾病。本发明的sdAb可以用于靶向存在细胞内分子过表达时的疾病。其也可用于通过靶向被感染细胞中的细胞内病毒蛋白来治疗病毒感染。阻断病毒蛋白(例如,HIV-1逆转录酶)的产生能够阻断病毒生命周期。

[0061] 本发明的sdAb也可靶向如埃博拉VP24等细胞内病毒蛋白并由此阻断埃博拉的停止宿主的抗病毒免疫响应的能力。

[0062] 本发明的sdAb可以与一个或多个化合物一起使用。例如,本发明的sdAb可以与JAK/STAT抑制剂一起使用,例如,姜黄素、白藜芦醇、葫芦素A、B、E、I、Q、黄酮吡啶酚(Flavopiridol)、脱氧四环素、环戊烯酮衍生物、N-酰基高丝氨酸内酯、靛玉红衍生物、甲异靛(Meisoindigo)、酪氨酸磷酸化抑制剂(Tyrphostins)、含铂化合物(例如,IS3-295)、拟肽类、反义寡核苷酸、S3I-201、磷酸酪氨酸三肽衍生物、HIV蛋白酶抑制剂(例如,奈非那韦、茚地那韦、沙奎那韦和利托那韦)、JSI-124、XpYL、Ac-pYLPQTV-NH₂、ISS 610、CJ-1383、乙胺嘧啶、二甲双胍、阿替莫德、S3I-M2001、STX-0119;N-[2-(1,3,4-噁二唑基)]-4-喹啉甲酰胺衍生物、S3I-1757、LY5;5,8-二氧代-6(吡啶-3-基氨基)-5,8-二氢-萘-1-磺胺、withacinstin、Stattic、STA-21、LLL-3、LLL12、XZH-5、SF-1066、SF-1087、17o、隐丹参酮、FLL32、FLL62、C188-9、BP-1108和BP-1075、肉盘菌内酯(Galiellalactone)、JQ1、5、15DPP、WP1066、氯硝柳胺、SD1008、硝呋齐特(Nifuroxazide)、隐丹参酮、BBI醌和磷酸鲁索替尼。所述一个或多个化合物可以增加本发明的sdAb的治疗响应并提高有效性。另外,sdAb的有效性可以通过将其与肽、拟肽类和其它药物(例如但不限于西咪替丁、阿托伐他汀、塞来考昔、二甲双胍和西咪替丁)组合来增加。

[0063] 还设想了本发明的一个或多个sdAb可以组合,或者本发明的sdAb可以与其它sdAb组合。

[0064] 据设想,在没有额外的sdAb上的靶向蛋白序列的辅助下,并且在没有引导sdAb结合细胞表面受体并穿过细胞膜的外源性化合物的辅助下,本发明的某些sdAb能够穿过细胞膜并进入细胞。

[0065] 在穿过细胞膜后,这些sdAb能靶向跨膜或细胞内分子或抗原。这些靶标可以例如为蛋白、糖类、脂质、核酸、突变蛋白、病毒蛋白和朊病毒。sdAb靶标可以充当酶、细胞的结构蛋白、细胞膜分子的胞内部分、细胞器的膜内的分子、任何类型的RNA分子、DNA或染色体的任何区域、甲基化或未甲基化的核酸、细胞的合成机制内的经部分组装的分子、第二信使分子以及细胞信号传导机制内的分子。靶标可以包括细胞质、核、细胞器和细胞膜中的所有分子。目标是在细胞膜中分泌或驻留的分子可以在离开细胞前在细胞质内被靶向。

[0066] sdAb靶标可以是在人、动物、植物、真菌、寄生物、原生生物、细菌、病毒、阮病毒、原核细胞和真核细胞中。可以被本发明的sdAb靶向的胞内和细胞间信号传导分子和蛋白组的

某些实例为：致癌产物、激素、细胞因子、生长因子、神经递质、激酶（包括酪氨酸激酶、丝氨酸激酶和苏氨酸激酶）、磷酸酶、泛素、环形核苷酸、环化酶（腺苷酰基和鸟苷酰基）、G蛋白、磷酸二酯酶、GTP酶超家族、免疫球蛋白（抗体、Fab片段、结合物、sdAb）、免疫球蛋白超家族、磷酸肌醇脂质、类固醇受体、钙调素、CD组（例如，CD4、CD8、CD28等）、转录因子、TGF- β 、TNF- α 和 β 、TNF配体超家族、notch受体信号传导分子、刺猬受体信号传导分子、Wnt受体信号传导分子、tol1样受体信号传导分子、半胱天冬酶、肌动蛋白、肌球蛋白、肌生长抑制素、12-脂氧合酶、15-脂氧合酶、脂氧合酶超家族、逆转录酶、病毒及其蛋白、淀粉样蛋白、胶原蛋白、G蛋白偶联受体、突变的正常蛋白、阮病毒、Ras、Raf、Myc、Src、BCR/ABL、MEK、Erk、Mos、Tpl2、MLK3、TAK、DLK、MKK、p38、MAPK、MEKK、ASK、SAPK、JNK、BMK、MAP、JAK、PI3K、环氧合酶、STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6、Myc、p53、BRAF、NRAS、KRAS、HRAS和趋化因子。

[0067] HIV是导致人的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的逆转录病毒。AIDS导致受感染个体的免疫系统的渐进性衰竭，这导致发展出危及生命的机会性感染和癌症。被HIV感染后的平均存活时间在没有治疗的情况下预计为9至11年。

[0068] HIV作为单链、正义、具有包膜的RNA病毒传递。在进入靶细胞后，病毒RNA基因组被与病毒颗粒中的病毒基因组一起转运的病毒编码的逆转录酶(RT)逆转录成双链DNA。RT是RNA依赖性DNA聚合酶，而且具有RNaseH活性。产生的病毒DNA随后被引入至宿主细胞核内，并由病毒编码的整合酶和宿主辅因子整合至细胞DNA。一经整合，病毒可能潜伏数月甚至数年。作为另选，病毒可能被转录，产生新的RNA基因组和病毒蛋白，后者被封装并作为新的病毒颗粒从细胞释放。

[0069] 两类HIV已得到表征：HIV-1和HIV-2。HIV-1更具毒力、更有感染性并且是全球大多数HIV感染的成因。HIV-2主要局限于西非。

[0070] 已开发出抗HIV RT sdAb来靶向HIV-1逆转录酶。抗HIV-1RT sdAb可以成功地治疗仅被HIV感染或被HIV与其他逆转录病毒剂感染的个体。利用本领域公知的方法，使用重组HIV-1逆转录酶蛋白(Creative Biomart, Shirley, NY) (SEQ ID NO:1)来产生针对HIV-1RT或结合其表位的sdAb。

[0071] 用于对骆驼免疫的重组HIV-1逆转录酶蛋白(SEQ ID NO:1)的蛋白序列为PISPIETVPVKLKPMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICAELEEEGKISRIGPENPYNTPVFAIKKKDSTKWRKLVDFRELNKRRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKKSVTVLVDVGDAYFSIPLDEDFRKYTAFTIPSTNNETPGTRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYVDDLIVGSDLEIGQHRTKVEELRQHLWRWGFYTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQK。

[0072] 作为免疫的结果，获得并筛选了几种sdAb。抗HIV-1RT sdAb的DNA序列列出如下：

[0073] H I V 1 - 1 (S E Q I D N O : 2) : 5 ' -
g a t g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g g c t c g g t g c a g g c t g g a g g t c
t c t g a g a c t c t c t g t g c a g c c t c t g t t t a c a g c t a c a a c a a a c t g c a t g g g t t g g t t c c g c c a g g c t c c a g g a
a g g a g c g c g a g g g g t c g c a g t t a t t t a t g c t g c t g g t g g a t t a a c a t a c t a t g c c g a c t c c g t g a a g g g c c g a t t c
a c c a t c t c c c a g g a g a a t g g c a a g a a t a c g g t g t a c c t g a c g a t g a a c c g c t g a a a c t g a g g a c a c t g c c a t g t a
c t a c t g t g c g g c a a a g c g a t g g t g t a g t a g c t g g a a t c g c g g t g a g g a g t a t a a c t a c t g g g g c c a g g g a c c c a g g
t c a c c g t c t c t c a - 3'

[0074] H I V 1 - 2 (S E Q I D N O : 3) : 5 ' -

c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g g c t c g g t g c a g g c t g g a g a
 ctctctgagactctcctgtgcagcctctggaaacactgccagtaggttctccatgggctggttccgccaggctccag
 ggaaggagcgcgaggggggtcgcgctatttctgctggtggtaggcttacatactatgccgactccgtgaaggccga
 ttaccatctcccagacaacgccaagaacacgctgtatctggacatgaacaacctgaaacctgaggacactgccat
 gtactactgtgccgcaattagtgaccggatgactggtattcaggctcttgcggtctaccagacttcgccagaag
 actacggttaactggggccaggggaccctgggtcaccgtctcctca-3'

[0075] HIV1-7 (SEQ ID NO:4) :5' -gaggtgcagctggtggagtctgggggagactcgggtgcaggctgga
 gggctctttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggtt
 ccgccagtatccaggaaaggagcgcgaggggggtcgctactattaatattcgtaatagtgctacatactatgccgact
 ccgtgaaggccgattcaccatctcccagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacct
 gaggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcgggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcc
 ctctgactataactactgggggtgaggggaccctgggtcaccgtctcctca-3'

[0076] H I V 1 - 8 (S E Q I D N O : 5) : 5 ' -
 c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
 gtctctttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
 gccagtatccaggaaaggagcgcgaggggggtcgctactattaatattcgtaatagtgctacatactatgccgactcc
 gtgaaggccgattcaccatctcccagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
 ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcgggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggccct
 ctgactataactactggggccaggggaccctgggtcaccgtctcctca-3'

[0077] H I V 1 - 6 (S E Q I D N O : 6) : 5 ' -
 c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
 gtctctttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
 gccaatatccaggaaaggagcgcgaggggggtcgctactattaatattcgtaatagtgctacatactatgccgactcc
 gtgaaggccgattcaccatctcccagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
 ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcgggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggccct
 ctgactataactactggggccaggggaccctgggtcaccgtctcctca-3'

[0078] H I V 1 _ 2 8 (S E Q I D N O : 7) : 5 ' -
 a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
 gtctctttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
 gccagtatccaggaaaggagcgcgaggggggtcgctactattaatattcgtaatagtgctacatactatgccgactcc
 gtgaaggccgattcaccatctcccagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
 ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcgggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggccct
 ctgactataactactggggccaggggaccctgggtcaccgtctcctca-3'

[0079] H I V 1 - 2 1 (S E Q I D N O : 8) : 5 ' -
 g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
 gtctctttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
 gccagtatccaggaaaggagcgcgaggggggtcgctactattaatattcgtaatagtgctacatactatgccgactcc
 gtgaaggccgattcaccatctcccagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
 ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcgggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggccct

ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcaccgtctcctca-3'

[0080] H I V 1 - 3 7 (S E Q I D N O : 9) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggtcgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcaccgtctcctca-3'

[0081] H I V 1 - 3 (S E Q I D N O : 1 0) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggtcgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcactgtctcctca-3'

[0082] H I V 1 - 5 (S E Q I D N O : 1 1) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggtcgctaccattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgctaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcaccgtctcctca-3'

[0083] H I V 1 - 1 0 (S E Q I D N O : 1 2) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggtcgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcagcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcaccgtctcctca-3'

[0084] H I V 1 _ 2 9 (S E Q I D N O : 1 3) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c a g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggtcgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccaggtcaccgtctcctca-3'

[0085] H I V 1 _ 3 2 (S E Q I D N O : 1 4) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc

gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggctgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacgggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccagggtcacc gtctcctca-3'

[0086] H I V 1 - 9 (S E Q I D N O : 1 5) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g g c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctctgagactctcctgtgcagcctctgtttacagctacaacacaaactgcatgggttggttccgccaggctccag
ggaaggagcgcgagggggctgcagttatattatgctgctggtggattaacatactatgccgactccgtgaaggggcca
ttcaccatctcccaggagaatggcaagaacacgggtgtacctgacgatgaaccgctgaaacctgaggacactgccat
gtactactgtgcggcaaagcagtggtgtagtagctggaatcgcggtgaggagtataactactggggccaggggacc
aggtcactgtctcctca-3'

[0087] H I V 1 - 1 6 (S E Q I D N O : 1 6) : 5 ' -
c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g g c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctctgagactctcctgtgcagcctctggaaacacctacagtagtagctactgcatgggctggttccgccaggctc
caggaaggaccgcgagggggctgcgcgtatcttcaactcgaagtgtaccacatactatgccgactccgtgaagggc
cgattcaccatttcccgtagacaacgccaagaacacgggtgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaagacgctgc
catgtactactgtgcggcagcccaggggggtgctgcatttctgttacttcggttcgcaagaatttctgtaccggg
gccaggggaccctggtcactgtctcctca-3'

[0088] H I V 1 - 1 3 (S E Q I D N O : 1 7) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggctgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacgggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggctct
ctgactataactactggggtgaggggaccctggtcaccgtctcctca-3'

[0089] H I V 1 _ 3 5 (S E Q I D N O : 1 8) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggctgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacgggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggctct
ctgactataactactggggtgaggggaccctggtcaccgtctcctca-3'

[0090] H I V 1 - 1 1 (S E Q I D N O : 1 9) : 5 ' -
c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
gtctcttcaactctcctgtaaagcctctggatacactacaatagtagagtcgatatcagatctatgggctggttcc
gccagtatccaggaaaggagcgcgagggggctgctactattaatattcgtaatagtgtcacatactatgccgactcc
gtgaaggggccgattcaccatctcccaagacaacgccaagaacacgggtgtatctgcaaatgaacgccctgaaacctga
ggacactgccatgtactactgtgcggtgtcagacagattcgcggcgcaggtacctgccaggtacggaatacggcct
ctgactataactactggggtgaggggaccagggtcactgtctcctca-3'

[0091] H I V 1 _ 2 2 (S E Q I D N O : 2 0) : 5 ' -
c a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
g t c t c t t c a a c t c t c t g t a a g c c t c t g g a t a c a c c t a c a a t a g t a g a g t c g a t a t c a g a t c t a t g g g c t g g t t c c
g c c a g t a t c c a g g a a g g a g c g c g a g g g g g t c g c t a c t a t t a a t a t t c g t a a t a g t g t c a c a t a c t a t g c c g a c t c c
g t g a a g g g c c g a t t c a c c a t c t c c c a a g a c a a c g c c a a g a a c a c g g t g t a t c t g c a a t g a a c g c c c t g a a a c c t g a
g g a c a c t g c c a t g t a c t a c t g t g c g t t g t c a g a c a g a t t c g c g g c g c a g g t a c c t g c c a g g t a c g g a a t a c g g c c c t
c t g a c t a t a a c t a c t g g g g t g a g g g g a c c c a g g t c a c c g t c t c c t c a - 3'

[0092] H I V 1 - 4 (S E Q I D N O : 2 1) : 5 ' -
c a t g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
g t c t c t t c a a c t c t c t g t a a g c c t c t g g a t a c a c c t a c a a t a g t a g a g t c g a t a t c a g a t c t a t g g g c t g g t t c c
g c c a g t a t c c a g g a a g g a g c g c g a g g g g g t c g c t a c t a t t a a t a t t c g t a a t a g t g t c a c a t a c t a t g c c g a c t c c
g t g a a g g g c c g a t t c a c c a t c t c c c a a g a c a a c g c c a a g a a c a c g g t g t a t c t g c a a t g a a c g c c c t g a a a c c t g a
g g a c a c t g c c a t g t a c t a c t g t g c g t t g t c a g a c a g a t t c g c g g c g c a g g t a c c t g c c a g g t a c g g a a t a c g g c c c t
c t g a c t a t a a c t a c t g g g g t g a g g g g a c c c t g g t c a c c g t c t c c t c a - 3'

[0093] H I V 1 _ 3 8 (S E Q I D N O : 2 2) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
g t c t c t t c a a c t c t c t g t a a g c c t c t g g a t a c a c c t a c a a t a g t a g a g t c g a t a t c a g a t c t a t g g g c t g g t t c c
g c c a g t a t c c a g g a a g g a g c g c g a g g g g g t c g c t a c t a t t a a t a t t c g t a a t a g t g t c a c a t a c t a t g c c a a c t c c
g t g a a g g g c c g a t t c a c c a t c t c c c a a g a c a a c g c c a a g a a c a c g g t g t a t c t g c a a t g a a c g c c c t g a a a c c t g a
g g a c a c t g c c a t g t a c t a c t g t g c g t t g t c a g a c a g a t t c g c g g c g c a g g t a c c t g c c a g g t a c g g a a t a c g g c c c t
c t g a c t a t g a c t a c t g g g g t g a g g g g a c c c t g g t c a c c g t c t c c t c a - 3'

[0094] H I V 1 _ 2 3 (S E Q I D N O : 2 3) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
g t c t c t t c a a c t c t c t g t a a g c c t c t g g a t a c a c c t a c a a t a g t a g a g t c g a t a t c a g a t c t a t g g g c t g g t t c c
g c c a g t a t c c a g g a a g g a g c g c g a g g g g g t c g c t a c t a t t a a t a t t c g t a a t a g t g t c a c a t a c t a t g c c g a c t c c
g t g a a g g g c c g a t t c a c c a t c t c c c a a g a c a a c g c c a a g a a c a c g g t g t a t c t g c a a t g g a c g c c c t g a a a c c t g a
g g a c a c t g c c a t g t a c t a c t g t g c g t t g t c a g a c a g a t t c g c g g c g c a g g t a c c t g c c a g g t a c g g a a t a c g g c c c t
c t g a c t a t a a c t a c t g g g g t g a g g g g a c c c a g g t c a c c g t c t c c t c a - 3'

[0095] H I V 1 _ 2 5 (S E Q I D N O : 2 4) : 5 ' -
g a g g t g c a g c t g g t g g a g t c t g g g g g a g a c t c g g t g c a g g c t g g a g g
g t c t c t t c a a c t c t c t g t a a g c c t c t g g a t a c a c c t a c a a t a g t a g a g t c g a t a t c a g a t c t g t g g g c t g g t t c c
g c c a g t a t c c a g g a a g g a g c g c g a g g g g g t c g c t a c t a t t a a t a t t c g t a a t a g t g t c a c a t a c t a t g c c g a c t c c
g t g a a g g g c c g a t t c a c c a t c t c c c a a g a c a a c g c c a a g a a c a c g g t g t a t c t g c a a t g a a c g c c c t g a a a c c t g a
g g a c a c t g c c a t g t a c t a c t g t g c g t t g t c a g a c a g a t t c g c g g c g c a g g t a c c t g c c a g g t a c g g a a t a c g g c c c t
c t g a c t a t a a c t a c t g g g g t g a g g g g a c c c a g g t c a c c g t c t c c t c a - 3'

[0096] 抗HIV-1RT sdAb的氨基酸序列如下所示:

[0097] HIV1-1 (SEQ ID NO:25) : DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASVYSYNTNC
MGWFRQAPGKEREGVAVIYAAGGLTYADSVKGRFTISQENKNTVYLTMRNLPEDTAMYYCAAKRWCSWNRGEE
YNYWGQGTQVTVSS

[0098] HIV1-2 (SEQ ID NO:26): QVQLVESGGGSVQAGDSLRLS CAASGNTASRFSM
GWFRQAPGKEREGVA AISAGGRLTY ADSVKGRFTISRDN AKNTLYLDMN LKPEDTAMYYCAAISDRMTGIQALAA
LPRLRPEDYGNWGGTLVTVSS

[0099] HIV1-9 (SEQ ID NO:27): EVQLVESGGGSVQAGGSLRLS CAASVYSYNTNCM
GWFRQAPGKEREGVA VIYAAGGLTY ADSVKGRFTISQEN GKNTVYLT MNRLKPEDTAMYYCAA KRWCSSWNRGEEY
NYWGGTQVTVSS

[0100] HIV1-16 (SEQ ID NO:28): QVQLVESGGGSVQAGGSLRLS CAASGNTYSSSY
CMGWFRQAPGKDREGVA RIFTRSGTTY ADSVKGRFTISRDN AKNTVYLM NSLKPEDAAMYCAAQGGACISFTS
FAKNFVYRGQGT LVTVSS

[0101] HIV1-27 (SEQ ID NO:29): EVQLGESGGGSVQAGGSLRLS CAASVYSYTTNCM
GWFRQAPGKEREGVA VIYSAGGLTY ADSVKGRFTISQDN GKNTVYLT MNRLKPEDTAMYYCAA KRWCSSWNRGEEY
NYWGGTQVTVSS

[0102] HIV1-30 (SEQ ID NO:30): QVQLVESGGGSVQAGGSLRLS CAASVYSYNTN
CMGWFRQAPGKEREGA AVIYAAGGLTY ADSVKGRFTISQEN GKNTVYLT MNRLKPEDTAMYYCAA KRWCSSWNRGE
EYNYWGGTQVTVSS

[0103] HIV1-21 (SEQ ID NO:31): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSR
VDIRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQ
VPARYGIRPSDYNWGE GTQVTVSS

[0104] HIV1-4 (SEQ ID NO:32): HVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSR
VDIRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQ
VPARYGIRPSDYNWGE GTLVTVSS

[0105] HIV1-6 (SEQ ID NO:33): QVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGGT LVTVSS

[0106] HIV1-7 (SEQ ID NO:34): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGE GTLVTVSS

[0107] HIV1-8 (SEQ ID NO:35): QVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGGT QVTVSS

[0108] HIV1-11 (SEQ ID NO:36): QVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGE GTQVTVSS

[0109] HIV1-13 (SEQ ID NO:37): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM NALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRSSDYNWGE GTLVTVSS

[0110] HIV1-23 (SEQ ID NO:38): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLS CKASGYTNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDN AKNTVYLM DALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGE GTQVTVSS

[0111] HIV1-24 (SEQ ID NO:39): HVQLVESGGDSVQAGGSLQLSCKASGYTYNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNALKPGDTAMYICALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGGTLTVSS

[0112] HIV1-25 (SEQ ID NO:40): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLSCKASGYTYNSRVD
IRSVGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNALKPEDTAMYICALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGGTQVTSS

[0113] HIV1-31 (SEQ ID NO:41): DVQLVESGGDSVQAGGSLQLSCKASGYTYNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNALKPEDTAMYICALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYNWGGTQVTSS

[0114] HIV1-38 (SEQ ID NO:42): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLSCKASGYTYNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYANSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNALKPEDTAMYICALSDRFAAQVP
ARYGIRPSDYDYWGGTLTVSS

[0115] HIV1-39 (SEQ ID NO:43): EVQLVESGGDSVQAGGSLQLSCKASGYTYNSRVD
IRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADSVKGRFTISQDNAKNTVYLQMNAL
KPEDTAMYICALSDRFAAQVPTRYGIRPSDYNWGGTQVTSS

[0116] 可以针对本发明的抗HIV-1RT sdAb的一个或多个结构域产生一个或多个小鼠单克隆抗体。小鼠单克隆抗体可以通过本领域技术人员所已知的方法来产生,例如,小鼠单克隆抗体可以由小鼠杂交瘤产生。小鼠单克隆抗体可以用于诊断性检测,例如,所述抗体可以用于诸如ELISA或质谱检测等免疫检测中以便测定存在于来自患者的样品中的抗HIV-1RT sdAb的量。

[0117] 也可针对重组花生四烯酸12-脂氧合酶(ALOX12)产生sdAb。ALOX12也称为血小板型12-脂氧合酶、花生四烯酸氧12-氧化还原酶、 δ 12-脂氧合酶、12 δ -脂氧合酶、C-12脂氧合酶、白三烯A4合成酶和LTA4合酶。ALOX12是参与花生四烯酸代谢的脂氧合酶型酶。ALOX12已与饮食诱导和/或遗传诱导的糖尿病、脂肪细胞/组织功能障碍和肥胖症的发展和并发症相关。此外还据信ALOX12调节血管收缩、扩张、压力、重建和血管新生。ALOX12的抑制避免了血管形成的发展,因此ALOX12是减少促进动脉硬化、脂肪性肝炎以及其他关节炎和癌症疾病的新生血管化的靶标。ALOX12量升高可能有助于阿尔兹海默病的发展。

[0118] 本发明提供了针对ALOX12蛋白的sdAb、蛋白和多肽。

[0119] 据设想,本发明的抗ALOX12 sdAb和多肽可以用于预防和/或治疗与ALOX12相关和/或受其介导的疾病和病症,例如糖尿病、脂肪细胞功能障碍、肥胖症、动脉粥样硬化、脂肪性肝炎、关节炎和癌症。

[0120] 使用重组人ALOX12蛋白来产生针对ALOX12或能结合其表位的sdAb。为了产生抗-ALOX12 sdAb,在大肠杆菌中表达重组人ALOX12并将其用作靶抗原。

[0121] 用于对骆驼免疫的重组ALOX12蛋白序列(SEQ ID NO:44)为:

[0122] MGRYRIRVATGAWLFGSGSYNRVQLWLVGTRGEAELELQLRPARGEEEFDHDVAEDLGLLQFVRLRKHH
WLVDDAWFCDRITVQGPACAEVAFPCYRWVQGEDILSLPEGTARLPGDNALDMFQKHREKELKDRQQIYCWATWKE
GLPLTIAADRKDDLPPNMRFHEEKRLDFEWTLKAGALEMALKRVYTLSSWNCLEDFDQIFWGQKSALAEKVRQCWQ
DDELFSYQFLNGANPMLLRSTSLPSRLVLPSPGMEELQAQLEKELQNGSLFEADFILLDGI PANVIRGEKQYLAAPL
VMLKMEPNGKLQPMVIQIQPPNPSSPTPTLFLPSDPPLAWLLAKSWVRNSDFQLHEIQYHLLNTHLVAEVI AVATMR

CLPGLHPIFKFLIPHIRYTMETRARTQLISDGGIFDKAVSTGGGGHVQLLRRAAAQLTYCSLCPDDLADRLLG
 LPGALYAHDALRLWEIIARYVEGIVHLFYQRDDIVKGDPELQAWCREITEVGLCQAQDRGFPVFSQSLSLCHFLTM
 CVFTCTAQHAAINQGQLDWYAWVPNAPCTMRMPPTTKEDVTMATVMGSLPDVRQAQLQMAISWHLRQRQPDMPVPLG
 HHKEKYFSGPKPKAVLNQFRDLEKLEKEITARNEQLDWPYEYLPKPSCIENSVTI

[0123] 作为免疫结果,获得并筛选出几种sdAb。sdAb的DNA序列列出如下:

[0124] ALOX_21 (SEQ ID NO:45): 5'-gaggtgcagctggtggagtctgggggaggttcggtgcagg
 ctggagggtctctgaggatctctgtacagcctctggattcacttttgatgacactgacatgggctggtaccgccag
 actctaggaaatgggtgcgagttggtttctcagattagtaaatgatggttagtacattctatagagattccgtgaaggg
 ccgattcaccatctctctgggaccgcgtcaacaacacgggtgtatctgcaaatgagcgcctgagacctgaggacacgg
 ccatgtattactgcaatatcaacgggtgtaggagaccctcgtacaatcttcaactgaacgcatggggccaggggaca
 caggtcaccgtctctca-3'

[0125] ALOX_41 (SEQ ID NO:46): 5'-caggtgcagctggtggagtctgggggaggttcggtgcagg
 ctggagggtctctgacactgtctgtgtagcctctggatacggctacagtgccacgtgcatgggctggttccgccag
 gctccaggaaggagcgcgagggggtcgcgtctatttcacctatggtgttagaaccttctatgccgactccgcgaa
 aggccgattcaccgtctcccagacaacgccagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaacctgaggaca
 cgtccgtgtactactgtgcccgggttcgggctggtgtttgcttctcgtatccatacactactggggccag
 gggaccaggtcaccgtctctca-3'

[0126] ALOX_43 (SEQ ID NO:47): 5'-caggtgcagctggtggagtctgggggaggttcggtgcgg
 gctggagagtctctgagactctctgtgtagcctctagatccatctatggttggtagctgcatgggctggttccgcc
 ggctgcaggaaggagcgcgagggggtcggaaagtatgttcggtggtggcggtaggacatattatgacgactccgtca
 agggccgattcaccatctcccagacaacgccagaacacgctgtatctgcaaatggacaacctggcactgaagac
 actgccatgtattactgtgcccgtggcgctgcggtggcaactggctgagaagcaatgctttcgacaaatggggcca
 ggggacactggtcaccgtctctca-3'

[0127] ALOX_46 (SEQ ID NO:48): 5'-gatgtgcagctggtggagtctgggggaggttcggtgcagg
 ctggagggtctctgagactctctgtgcagccactggaaacacctacattagccgctgcatgggctggttccgccag
 cctccaggaaggagcgcgaggtggtcgcacgtatttataccgactctggttaatacactatcccagcgcctgga
 gggccgattcaccatctcccagacaacgccagaacacgatatactgcaaatgaacagcctgaaacctgacgaca
 ccgcccgtgtactactgtgtgctctcagaggccgtctgtacaaaagaacctggggactttcgttactggggccaggg
 acccaggtcactgtctctca-3'

[0128] 抗ALOX sdAb的蛋白序列如下:

[0129] ALOX_21 (SEQ ID NO:49): EVQLVESGGGSVQAGGSLRISCTAS
 GFTFDDTDMGWYRQTLGNGCELVSQISNDGSTFYRDSVKGRFTISWDRVNTVYLQMSALRPEDTAMYYCNINGCR
 PSYNLHLNAWGQGTQVTVSS

[0130] ALOX_41 (SEQ ID NO:50): QVQLVESGGGSVQAGGSLTSLCVAS
 GYGYSATCMGWFRQAPGKEREGVASISPYGVRTFYADSAKGRFTVSRDNAKNTLYLQMNLSKPEDTSVYYCAAGSGV
 GVCSLSYPYTYWGQGTQVTVSS

[0131] ALOX_43 (SEQ ID NO:51): QVQLVESGGGSVRAGESLRLSCVAS
 RSIYVWYCMGWFRQAAGKEREGVGSFVGGGRYYDDSVKGRFTISQDKAKNTLYLQMDNLAPEDTAMYYCAAGRCG
 GNWLRNFAFDKWGQGLVTVSS

[0132] ALOX_46 (SEQ ID NO:52): DVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCAAT
GNTYISRCMGWFRQPPGKEREVVARIYTDGNTYYPDAVEGRFTISQDNAKNTIYLQMNLSKPD
DTAVYYCVLSEAVCTKEPGDFRYWGQGTQVTVSS

[0133] 针对本发明的抗ALOX12 sdAb的一个或多个结构域可以生成一种或多种单克隆抗体。小鼠单克隆抗体可以通过本领域技术人员已知的方法生成,例如,小鼠单克隆抗体可以由小鼠杂交瘤产生。小鼠单克隆抗体可以用于诊断性检测中,例如,所述抗体可以用于诸如ELISA或质谱检测等免疫检测中以便测量来自患者的样品中存在的抗ALOX12 sdAb的量。

[0134] 埃博拉也称为埃博拉病毒病 (EVD) 和埃博拉出血热 (EHF), 是由埃博拉病毒导致的人和其它灵长类的病毒性出血热。该疾病死亡风险高, 典型地在症状出现后的6至16天杀死受感染者的25%至90%。

[0135] 埃博拉干扰受感染个体的天然免疫系统的正确功能性。埃博拉蛋白通过干扰细胞产生和响应于诸如干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素 γ 等干扰素蛋白的能力来削弱免疫系统对病毒感染的响应。埃博拉的结构蛋白VP24和VP35在这种感染中起着关键作用。V24蛋白阻断宿主细胞的抗病毒蛋白的产生。通过抑制宿主的免疫响应, 埃博拉快速扩散至全身。

[0136] 如本文所述, 开发出抗VP24 sdAb来靶向埃博拉VP24蛋白。抗VP24 sdAb可以成功地治疗仅受埃博拉感染或其与其它逆转录病毒剂组合感染的个体。利用本领域公知的方法, 使用重组VP24蛋白 (SEQ ID NO:53) 来生产针对VP24或能与其表位结合的sdAb。

[0137] 用于对骆驼免疫的重组VP24蛋白 (SEQ ID NO:53) 的蛋白序列是:

[0138]

AKATGRYNLISPKKDLEKGVVLSDLNFLVSQTIQGWKVVYWAGIEFDVTHKGMALLHRLKTNDFAPAWSMTRNLFPH
LFQNPNSTIESPLWALRVILAAGIQDQLIDQSLIEPLAGALGLISDWLLTTNTNHFNMRTQRVKEQLSLKMLSLIRS
NILKFINKLDALHVVNYNGLLSSIEI ILEFNSSLAI

[0139] 作为免疫的结果, 获得并筛选出一种结合VP24的抗VP24 sdAb, VP24_5。VP24_5 (SEQ ID.NO:54) 的DNA序列为:

[0140] 5' -ATGGGTGAT GTGCAGCTGGTGGAGTCT GGGGGAGAC TCGGTGCGG GCTGGAGGG
TCTCTCAAATGGGTGAT GTGCAGCTG GTGGAGTCT GGGGGAGAC TCGGTGCGGGCTGGAGGGTCTCTTCAA
CTCTCCTGT AAAGCCTCT GGATACACC TACAATAGTAGAGTCGATATCAGATCT ATGGGCTGG TTCCGCCAG
TATCCAGGA AAGGAGCGCGAGGGGGTCTGCTACTATT AATATTCGT AATAGTGTC ACATACTAT
GCCGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCCAA GACAACGCC AAGAACACG
GTGTATCTGCAAATGAACGCCCTGAAA CCTGAGGAC ACTGCCATG TACTACTGT
GCGTTGTCAGACAGATTCGCGGCGCAG GTACCTGCC AGGTACGGA ATACGGCCC TCTGACTAT AACTACTGG
GGTGAGGGG ACCCTGGTC ACCGTCTCC TCAAGCTCT GGTCTCGAG-3'

[0141] VP24_5sdAb (SEQ ID NO:55) 的氨基酸序列如下所示, 其中CDR被下划线:

[0142] MGDVQLVESGGDSVRAGGSLQLSCKASGYTYSRVDIRSMGWFRQYPGKEREGVATINIRNSVTYYADS
VKGRFTISQDNAKNTVYLQMNALKPEDTAMYYCALSDRFAAQVPARYGIRPSDYNWGEGLTVTVSSSSGLE

[0143] 针对本发明的抗VP24 sdAb的一个或多个结构域可以生成一种或多种单克隆抗体。小鼠单克隆抗体可以通过本领域技术人员已知的方法生成, 例如, 小鼠单克隆抗体可以由小鼠杂交瘤产生。小鼠单克隆抗体可以用于诊断性检测中, 例如, 所述抗体可以用于诸如ELISA或质谱检测等免疫检测中以便测量来自患者的样品中存在的抗VP24 sdAb的量。

[0144] 实施例

[0145] 实施例1.sdAb的生成

[0146] 由用包括ALOX12 (SEQ ID NO:44)、VP24 (SEQ ID NO:53) 和HIV-1逆转录酶 (SEQ ID NO:1) 在内的几种蛋白免疫的骆驼产生sdAb。

[0147] 利用标准技术,使用pCDisplay-3M载体 (Creative Biogene, Shirley, NY) 和M13K07辅助噬菌体 (New England Biolabs, Ipswich, MA) 构建噬菌体展示文库。通过ELISA证实了sdAb的单克隆体,并使用标准方法确定了DNA和蛋白序列。

[0148] 实施例2.HIV1-9 (SEQ ID NO:27) sdAb结合HIV-1逆转录酶和埃博拉VP-24

[0149] 于25°C在Biacore 3000 (General Electric Company, Fairfield, CT) 上进行蛋白结合实验。检测缓冲液含有10mM HEPES缓冲液 (pH 7.4)、150mM NaCl、3mM EDTA、0.05% P20。再生缓冲液含有10mM甘氨酸HCl, pH 1.75, 且固定缓冲液含有10mM乙酸钠, pH 5.0。用于捕获配体的流速为5 μ L/min。用于动力学分析的流速为30 μ L/min。

[0150] 用于蛋白结合实验的配体为HIV1-9 (SEQ ID NO:27) 和STAT3-VHH 14 (SEQ ID NO:56)。通过胺偶联 (EDC/NHS) 将配体分别以1200和550响应单位 (RU) 固定在CM5传感器芯片的流动池2和4上。流动池1保持为空白并且用作背景扣除。将CM5芯片上的未占据位点用1M乙醇胺封闭。对于结合分析,使分析物rHIV-1 (SEQ ID NO:1) 在传感器芯片上方流动。实时监测分析物与配体的结合。由观察到的结合速率 (k_a) 比脱离速率 (k_d) 来计算亲和力常数 ($K_D = k_d/k_a$), 如表1所示。

[0151] 用于蛋白结合实验的阴性对照为抗STAT3sdAb, VHH14 (SEQ ID NO:56):
 QVQLVESGGGSVQAGGSLRLSCVASTYTGCMGFRQAPGKEREGVAALSSRGFAGHYTDSVKGRFSISRDIYVKNNAVY
 LQMNTVKPEDAAMYYCAAREGWECGETWLDRTAGGHTYWGQGLTLTVSS

[0152] 在实际传感图和由BIAnalysis软件生成的传感图之间进行卡方 (χ^2) 分析以确定分析的精度。在1~2内的 χ^2 值认为是精确的, 且低于1认为极精确。

[0153] 表1

[0154]

配体	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	Rmax	KD (M)	浓度 (nM)	χ^2
HIV1-9 VHH	rHIV-1	8.91×10^4	3.79×10^{-4}	71.3	4.25×10^{-9}	100	0.0321
STAT3 VHH14	rHIV-1	N/A	N/A	N/A	N/A	100	N/A

[0155] 如表2所示并以最高分析物浓度的2倍系列稀释的分析物浓度进行全动力学分析。HIV1-9抗RT sdAb结合HIV-1和埃博拉VP24分析物。

[0156] 表2

[0157]

配体	分析物	ka (1/Ms)	kd(1/s)	Rmax	KD (M)	浓度 (nM)	χ^2
HIV1-9 VHH (1200 RU)	rHIV-1	1.90×10^5	7.31×10^{-4}	126	3.85×10^{-9}	0-200	0.226
STAT3 VHH14 (550 RU)	rHIV-1	NA	NA	NA	NA	0-200	NA
HIV1-9 VHH (1200 RU)	VP-24	4.38×10^2	1.66×10^{-4}	1190	3.79×10^{-7}	0-200	0.199

[0158] 实施例3.HIV1-9 (SEQ ID NO:27) sdAb在ELISA中结合HIV-1逆转录酶

[0159] 在ELISA中针对涂布抗原、二抗 (2° antibody) 和HRP浓度的棋盘格在1 μ g/mL评估了HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 的两种不同样品。涂布抗原为在每孔为0.5 μ g/mL、0.025 μ g/mL和0.125 μ g/mL的重组HIV-1RT (Creative BioMart) (SEQ ID NO:1)。二抗为以1:5,000和1:10,000稀释的兔抗美洲驼生物素化抗体,HRP以1:25,000和1:50,000稀释。利用几种浓度看出信噪比>20。ELISA的结果示于图1和2中。

[0160] 选择了三种组合来评估HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 的系列稀释液 (1 μ g/mL至0.0001 μ g/mL)。

[0161]

涂布抗原	二抗	HRP
0.5 μ g/mL	1:10,000	1:25,000
0.5 μ g/mL	1:5,000	1:50,000
0.5 μ g/mL	1:10,000	1:50,000

[0162] 结果示于图3和4中。所用的两种HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 制品具有非常相似的结果。采用0.5 μ g/mL涂布、1:5,000稀释的二抗和1:50,000稀释的HRP显示出HIV1-9抗-HIV-1RT sdAb (SEQ ID NO:27) 对HIV1RT (SEQ ID NO:1) 的结合,具有最高信噪比和略低的空白值。

[0163] 实施例4.VP24-5 (SEQ ID NO:55) sdAb结合VP24

[0164] 如实施例2所述进行蛋白结合实验。用于蛋白结合的配体为VP24-5 (SEQ ID NO:55) 和STAT3-VHH 14 (SEQ ID NO:56)。通过胺偶联 (EDC/NHS) 将配体分别以427和550响应单位 (RU) 固定在CM5传感器芯片的流动池2和4上。流动池1保持为空白并且用作背景扣除。CM5芯片上的未占据位点用1M乙醇胺封闭。对于结合分析,使分析物VP24 (SEQ ID NO:53) 在传感器芯片上方流动并实时监测。由观察到的结合速率 (ka) 比脱离速率 (kd) 来计算亲和力常数 ($K_D = kd/ka$), 如表3所示。

[0165] 表3

[0166]

配体	分析物	ka (1/Ms)	kd(1/s)	Rmax	KD (M)	浓度 (nM)	χ^2
VP24-5-VHH	VP-24	1.39×10^5	8.77×10^{-4}	6.84	6.31×10^{-9}	100	0.0481
STAT3 VHH14	VP-24	NA	NA	NA	NA	100	NA

[0167] 如表4所示,以最高分析物浓度的2倍系列稀释的不同分析物浓度进行全动力学分析。

[0168] 表4

[0169]

配体	分析物	ka (1/Ms)	kd(1/s)	Rmax	KD (M)	浓度 (nM)	χ^2
VP24-5-VHH	VP-24	1.61×10^3	4.73×10^{-5}	222	2.94×10^{-8}	0-200	0.187
STAT3 VHH14 (550 RU)	VP-24	NA	NA	NA	NA	0-200	NA

[0170] 实施例5.VP24-5 (SEQ ID NO:55) sdAb在ELISA中结合埃博拉VP24靶标

[0171] 在ELISA中针对涂布抗原、二抗和HRP浓度的棋盘格在 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 评估了VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 的两种不同样品。涂布抗原为在每孔为 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的重组埃博拉VP24 (Creative BioMart) (SEQ ID NO:53)。二抗为以1:5,000和1:10,000稀释的兔抗美洲驼生物素化抗体。HRP以1:10,000和1:25,000的稀释液使用。ELISA结果如图5和6所示。信噪比低,并在更高的浓度重复所述分析。

[0172] 用 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 重复所述ELISA。重组VP24 (SEQ ID NO:53) 以每孔 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 或 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 使用。二抗为以1:4,000、1:10,000和1:10,000稀释的兔抗美洲驼生物素化抗体。HRP以1:25,000和1:50,000的稀释液使用。ELISA结果如图7和8所示。

[0173] 选择了三种组合来评估VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 的系列稀释液($1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 至 $0.0001 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

[0174]

涂布抗原	二抗	HRP
$0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$	1:1,000	1:1,000
$0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$	1:10,000	1:25,000
$1 \mu\text{g}/\text{mL}$	1:4,000	1:25,000

[0175] 结果示于图9和10中。所用的两种VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 制备物具有非常相似的结果,并且显示出VP24-5抗埃博拉VP24 sdAb (SEQ ID NO:55) 对重组VP24 (SEQ ID NO:53) 的结合。

[0176] 虽然已参照某些优选实施方式对本发明进行了相当详细的描述,但其他实施方式

也是可能的。例如,对于本发明方法公开的步骤并非意在限制,且其并非意在指定每个步骤对于所述方法是绝对必要的,而仅仅是示例性步骤。因此,所附权利要求的范围不应限于本公开中包含的优选实施方式的描述。本文应用的所有文献通过援引以其整体并入。

序列表

- <110> 辛格生物技术有限公司(Singh Biotechnology, LLC)
 <120> 单结构域抗体
 <130> 7304-51293-9PCT
 <150> US 62/249,868
 <151> 2015-11-02
 <160> 56
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 259
 <212> PRT
 <213> 1型人免疫缺陷病毒
 <400> 1

```

Pro Ile Ser Pro Ile Glu Thr Val Pro Val Lys Leu Lys Pro Gly Met
1           5           10           15
Asp Gly Pro Lys Val Lys Gln Trp Pro Leu Thr Glu Glu Lys Ile Lys
           20           25           30
Ala Leu Val Glu Ile Cys Ala Glu Leu Glu Glu Gly Lys Ile Ser
           35           40           45
Arg Ile Gly Pro Glu Asn Pro Tyr Asn Thr Pro Val Phe Ala Ile Lys
           50           55           60
Lys Lys Asp Ser Thr Lys Trp Arg Lys Leu Val Asp Phe Arg Glu Leu
65           70           75           80
Asn Lys Arg Thr Gln Asp Phe Trp Glu Val Gln Leu Gly Ile Pro His
           85           90           95
Pro Ala Gly Leu Lys Lys Lys Lys Ser Val Thr Val Leu Asp Val Gly
           100          105          110
Asp Ala Tyr Phe Ser Ile Pro Leu Asp Glu Asp Phe Arg Lys Tyr Thr
           115          120          125
Ala Phe Thr Ile Pro Ser Thr Asn Asn Glu Thr Pro Gly Thr Arg Tyr
           130          135          140
Gln Tyr Asn Val Leu Pro Gln Gly Trp Lys Gly Ser Pro Ala Ile Phe
145          150          155          160
Gln Ser Ser Met Thr Lys Ile Leu Glu Pro Phe Arg Lys Gln Asn Pro
           165          170          175
Asp Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu Tyr Val Gly Ser Asp
           180          185          190
Leu Glu Ile Gly Gln His Arg Thr Lys Val Glu Glu Leu Arg Gln His
  
```

195	200	205	
Leu Trp Arg Trp Gly Phe Tyr Thr Pro Asp Lys Lys His Gln Lys Glu			
210	215	220	
Pro Pro Phe Leu Trp Met Gly Tyr Glu Leu His Pro Asp Lys Trp Thr			
225	230	235	240
Val Gln Pro Ile Val Leu Pro Glu Lys Asp Ser Trp Thr Val Asn Asp			
245	250	255	
Ile Gln Lys			
<210> 2			
<211> 372			
<212> DNA			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 骆驼科动物 (Camelid)			
<400> 2			
gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgagactc			60
tcctgtgcag cctctgttta cagctacaac acaaactgca tgggttggtt ccgccaggct			120
ccagggaaagg agcgcgaggg ggtcgcagtt atttatgctg ctggtggatt aacatactat			180
gccgactccg tgaagggccg attcaccatc tcccaggaga atggcaagaa tacggtgtac			240
ctgacgatga accgcctgaa acctgaggac actgccatgt actactgtgc ggcaaagcga			300
tgggttagta gctggaatcg cggtaggag tataactact ggggccaggg gaccaggtc			360
accgtctcct ca			372
<210> 3			
<211> 399			
<212> DNA			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 骆驼科动物 (Camelid)			
<400> 3			
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagactc tctgagactc			60
tcctgtgcag cctctggaaa cactgccagt aggttctcca tgggctggtt ccgccaggct			120
ccagggaaagg agcgcgaggg ggtcgcggct atttctgctg gtggtaggct tacatactat			180
gccgactccg tgaagggccg attcaccatc tcccagaca acgccaagaa cacgctgtat			240
ctggacatga acaacctgaa acctgaggac actgccatgt actactgtgc cgcaattagt			300
gaccggatga ctggtattca ggetettgag gctctacca gacttcgcc agaagactac			360
ggtaactggg gccaggggac cctggteacc gtctctca			399
<210> 4			
<211> 402			
<212> DNA			

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 4	
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccctggtc accgtctct ca	402
<210> 5	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 5	
caggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggccaggg gaccaggtc accgtctct ca	402
<210> 6	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 6	
caggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccaat atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggccaggg gaccctggtc accgtctct ca	402

<210>	7	
<211>	401	
<212>	DNA	
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物 (Camelid)	
<400>	7	
	aggtgcagct ggtggagtct gggggagact cggtgcaggc tggagggtct cttcaactct	60
	cctgtaaagc ctctggatac acctacaata gtagagtcga tatcagatct atgggctggt	120
	tccgccagta tccaggaaa gagcgcgagg gggtcgctac tattaatatt cgtaatagtg	180
	tcacatacta tgccgactcc gtgaagggcc gattccat ctccaagac aacccaaga	240
	acacggtgta tctgcaaatg aacgcctga aacctgagga cactgcatg tactactgtg	300
	cgttgtcaga cagattcgc ggcaggtac ctgccagta cggaatacgg ccctctgact	360
	ataactactg gggccagggg accctggtca ccgtctctc a	401
<210>	8	
<211>	402	
<212>	DNA	
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物 (Camelid)	
<400>	8	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
	tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
	ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag gggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
	gtcacatact atgccgactc cgtgaaggcc cgattacca tctccaaga caacccaag	240
	aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aacctgagg aactgcat gtactactgt	300
	gcgttgtcag acagattcgc ggcaggtta cctgccaggt acggaatac ggcctctgac	360
	tataactact ggggtgagg gaccaggtc accgtctct ca	402
<210>	9	
<211>	402	
<212>	DNA	
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物 (Camelid)	
<400>	9	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
	tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
	ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag gggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
	gtcacatact atgccgactc cgtgaaggcc cgattacca tctccaaga caacccaag	240

aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca	402
<210> 10	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物(Camelid)	
<400> 10	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccaggtc actgtctct ca	402
<210> 11	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物(Camelid)	
<400> 11	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaagg cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ccattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgctaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca	402
<210> 12	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物(Camelid)	
<400> 12	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60

tccgtgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg 120
 ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt 180
 gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag 240
 aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt 300
 gcgttgtcag acagattcgc agcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac 360
 tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca 402

<210> 13

<211> 402

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 13

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcagtgcagg ctggagggtc tcttcaactc 60
 tccgtgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg 120
 ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt 180
 gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag 240
 aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt 300
 gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac 360
 tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca 402

<210> 14

<211> 402

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 14

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc 60
 tccgtgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg 120
 ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt 180
 gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag 240
 aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt 300
 gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac 360
 tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca 402

<210> 15

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 15	
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctgttta cagctacaac acaaactgca tgggttggtt ccgccaggct	120
ccagggaaagg agcgcgaggg ggtcgcagtt atttatgctg ctggaggatt aacatactat	180
gccgactccg tgaagggccg attcaccatc tcccaggaga atggcaagaa cacggtgtac	240
ctgacgatga accgcctgaa acctgaggac actgccatgt actactgtgc ggcaaagcga	300
tgggttagta gctggaatcg cggtagaggag tataactact ggggccaggg gaccaggctc	360
actgtctcct ca	372
<210> 16	
<211> 384	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 16	
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaaa cacctacagt agtagctact gcatgggctg gttccgccag	120
gctccagga aggaccgca gggggtcgcg cgtattttca ctccaagtgg taccacatac	180
tatgccgact ccgtgaaggg ccgattcacc atttcccgtg acaacgcaa gaacacggtg	240
tatctgcaaa tgaacagcct gaaacctgaa gacgctgcca tgtactactg tgcggcagcc	300
caggggggtg cctgcatttc gttacttcg ttcgcaaga atttcgtgta ccggggccag	360
gggaccctgg tcaactgtctc ctca	384
<210> 17	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 17	
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattacca tctcccaaga caacgccaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccagggt acggaatacg gtctctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccctggtc accgtctcct ca	402
<210> 18	
<211> 402	

<212>	DNA	
<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物(Camelid)	
<400>	18	
	gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
	tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
	ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
	gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
	aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
	gcgttgtcag acagattcgc ggcgaggta cctgccaggt acggaatacg gtctctctgac	360
	tataactact ggggtgaggg gaccctggtc accgtctct ca	402
<210>	19	
<211>	402	
<212>	DNA	
<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物(Camelid)	
<400>	19	
	caggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
	tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
	ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
	gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
	aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
	gcgttgtcag acagattcgc ggcgaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
	tataactact ggggtgaggg gaccaggtc actgtctct ca	402
<210>	20	
<211>	402	
<212>	DNA	
<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	骆驼科动物(Camelid)	
<400>	20	
	caggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
	tcttgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
	ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
	gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag	240
	aacacgggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgccat gtactactgt	300
	gcgttgtcag acagattcgc ggcgaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360

tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca	402
<210> 21	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 21	
catgtgcagc tgggtgagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctccaaga caacgccaaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgcat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tataactact ggggtgaggg gaccctggtc accgtctct ca	402
<210> 22	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 22	
gaggtgcagc tgggtgagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180
gtcacatact atgccaactc cgtgaagggc cgattcacca tctccaaga caacgccaaag	240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgcat gtactactgt	300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac	360
tatgactact ggggtgaggg gaccctggtc accgtctct ca	402
<210> 23	
<211> 402	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 23	
gaggtgcagc tgggtgagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc	60
tcctgtaaag cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tatgggctgg	120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt	180

gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag 240
aacacggtgt atctgcaaat ggacgcctg aaacctgagg aactgcat gtactactgt 300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac 360
tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca 402

<210> 24

<211> 402

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 24

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagac tcggtgcagg ctggagggtc tcttcaactc 60
tctgtgaagg cctctggata cacctacaat agtagagtcg atatcagatc tgtgggctgg 120
ttccgccagt atccaggaaa ggagcgcgag ggggtcgcta ctattaatat tcgtaatagt 180
gtcacatact atgccgactc cgtgaagggc cgattcacca tctcccaaga caacgccaaag 240
aacacggtgt atctgcaaat gaacgcctg aaacctgagg aactgcat gtactactgt 300
gcgttgtcag acagattcgc ggcgcaggta cctgccaggt acggaatacg gccctctgac 360
tataactact ggggtgaggg gaccaggtc accgtctct ca 402

<210> 25

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 25

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Tyr Ser Tyr Asn Thr Asn
 20 25 30
Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
 35 40 45
Ala Val Ile Tyr Ala Ala Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Glu Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Thr Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Ala Lys Arg Trp Cys Ser Ser Trp Asn Arg Gly Glu Glu Tyr Asn
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 26

<211> 133

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Asp Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ala Ile Ser Asp Arg Met Thr Gly Ile Gln Ala Leu Ala Ala Leu
 100 105 110

Pro Arg Leu Arg Pro Glu Asp Tyr Gly Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 27

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 27

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Tyr Ser Tyr Asn Thr Asn
 20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 29

Glu	Val	Gln	Leu	Gly	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Val	Tyr	Ser	Tyr	Thr	Thr	Asn
			20					25						30	
Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Val
		35					40						45		
Ala	Val	Ile	Tyr	Ser	Ala	Gly	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Gly	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Thr	Met	Asn	Arg	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90						95
Ala	Ala	Lys	Arg	Trp	Cys	Ser	Ser	Trp	Asn	Arg	Gly	Glu	Glu	Tyr	Asn
			100					105						110	
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115						120							

<210> 30

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 30

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Val	Tyr	Ser	Tyr	Asn	Thr	Asn
			20					25						30	
Cys	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Gly	Ala
		35					40						45		
Ala	Val	Ile	Tyr	Ala	Ala	Gly	Gly	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Glu	Asn	Gly	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Thr	Met	Asn	Arg	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90						95
Ala	Ala	Lys	Arg	Trp	Cys	Ser	Ser	Trp	Asn	Arg	Gly	Glu	Glu	Tyr	Asn
			100					105						110	

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30

Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45

Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95

Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala
 100 105 110

Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
 115 120 125

Gln Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 32

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 32

His Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30

Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu

35	40	45
Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr		
50	55	60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys		
65	70	75
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala		
85	90	95
Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala		
100	105	110
Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr		
115	120	125
Leu Val Thr Val Ser Ser		
130		
<210> 33		
<211> 134		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 骆驼科动物(Camelid)		
<400> 33		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg		
20	25	30
Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu		
35	40	45
Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr		
50	55	60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys		
65	70	75
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala		
85	90	95
Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala		
100	105	110
Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
115	120	125
Leu Val Thr Val Ser Ser		
130		
<210> 34		

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 37

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30
 Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45
 Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80
 Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95
 Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala
 100 105 110
 Arg Tyr Gly Ile Arg Ser Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
 115 120 125
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 38

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30
 Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45
 Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80
 Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asp Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

	85	90	95
Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala			
	100	105	110
Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr			
	115	120	125
Gln Val Thr Val Ser Ser			
	130		
<210>	39		
<211>	134		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	骆驼科动物 (Camelid)		
<400>	39		
His Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg			
	20	25	30
Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu			
	35	40	45
Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr			
	50	55	60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys			
65	70	75	80
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Gly Asp Thr Ala			
	85	90	95
Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala			
	100	105	110
Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
	115	120	125
Leu Val Thr Val Ser Ser			
	130		
<210>	40		
<211>	134		
<212>	PRT		
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>			
<223>	骆驼科动物 (Camelid)		
<400>	40		

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30
 Val Asp Ile Arg Ser Val Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45
 Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80
 Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95
 Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala
 100 105 110
 Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
 115 120 125
 Gln Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 41

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 41

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30
 Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45
 Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60
 Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80
 Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95
 Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala
 100 105 110

Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asn Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
 115 120 125

Gln Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 42

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg
 20 25 30

Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu
 35 40 45

Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr Tyr Tyr
 50 55 60

Ala Asn Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys
 65 70 75 80

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
 85 90 95

Met Tyr Tyr Cys Ala Leu Ser Asp Arg Phe Ala Ala Gln Val Pro Ala
 100 105 110

Arg Tyr Gly Ile Arg Pro Ser Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
 115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser
 130

<210> 43

<211> 134

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 43

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn Ser Arg

	20		25		30														
Val	Asp	Ile	Arg	Ser	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Tyr	Pro	Gly	Lys	Glu				
	35						40					45							
Arg	Glu	Gly	Val	Ala	Thr	Ile	Asn	Ile	Arg	Asn	Ser	Val	Thr	Tyr	Tyr				
	50						55					60							
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Gln	Asp	Asn	Ala	Lys				
65						70				75					80				
Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ala	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala				
					85				90					95					
Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Ser	Asp	Arg	Phe	Ala	Ala	Gln	Val	Pro	Thr				
				100				105					110						
Arg	Tyr	Gly	Ile	Arg	Pro	Ser	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
			115					120					125						
Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser														
	130																		
<210>	44																		
<211>	663																		
<212>	PRT																		
<213>	Homo sapiens																		
<400>	44																		
Met	Gly	Arg	Tyr	Arg	Ile	Arg	Val	Ala	Thr	Gly	Ala	Trp	Leu	Phe	Ser				
1				5					10					15					
Gly	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Gln	Leu	Trp	Leu	Val	Gly	Thr	Arg	Gly	Glu				
			20						25				30						
Ala	Glu	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro	Ala	Arg	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu				
			35						40				45						
Phe	Asp	His	Asp	Val	Ala	Glu	Asp	Leu	Gly	Leu	Leu	Gln	Phe	Val	Arg				
			50					55				60							
Leu	Arg	Lys	His	His	Trp	Leu	Val	Asp	Asp	Ala	Trp	Phe	Cys	Asp	Arg				
65					70					75					80				
Ile	Thr	Val	Gln	Gly	Pro	Gly	Ala	Cys	Ala	Glu	Val	Ala	Phe	Pro	Cys				
					85					90				95					
Tyr	Arg	Trp	Val	Gln	Gly	Glu	Asp	Ile	Leu	Ser	Leu	Pro	Glu	Gly	Thr				
			100						105					110					
Ala	Arg	Leu	Pro	Gly	Asp	Asn	Ala	Leu	Asp	Met	Phe	Gln	Lys	His	Arg				
			115						120					125					
Glu	Lys	Glu	Leu	Lys	Asp	Arg	Gln	Gln	Ile	Tyr	Cys	Trp	Ala	Thr	Trp				
			130						135				140						
Lys	Glu	Gly	Leu	Pro	Leu	Thr	Ile	Ala	Ala	Asp	Arg	Lys	Asp	Asp	Leu				

145	150	155	160
Pro Pro Asn Met Arg Phe His Glu Glu Lys Arg Leu Asp Phe Glu Trp			
	165	170	175
Thr Leu Lys Ala Gly Ala Leu Glu Met Ala Leu Lys Arg Val Tyr Thr			
	180	185	190
Leu Leu Ser Ser Trp Asn Cys Leu Glu Asp Phe Asp Gln Ile Phe Trp			
	195	200	205
Gly Gln Lys Ser Ala Leu Ala Glu Lys Val Arg Gln Cys Trp Gln Asp			
	210	215	220
Asp Glu Leu Phe Ser Tyr Gln Phe Leu Asn Gly Ala Asn Pro Met Leu			
225	230	235	240
Leu Arg Arg Ser Thr Ser Leu Pro Ser Arg Leu Val Leu Pro Ser Gly			
	245	250	255
Met Glu Glu Leu Gln Ala Gln Leu Glu Lys Glu Leu Gln Asn Gly Ser			
	260	265	270
Leu Phe Glu Ala Asp Phe Ile Leu Leu Asp Gly Ile Pro Ala Asn Val			
	275	280	285
Ile Arg Gly Glu Lys Gln Tyr Leu Ala Ala Pro Leu Val Met Leu Lys			
	290	295	300
Met Glu Pro Asn Gly Lys Leu Gln Pro Met Val Ile Gln Ile Gln Pro			
305	310	315	320
Pro Asn Pro Ser Ser Pro Thr Pro Thr Leu Phe Leu Pro Ser Asp Pro			
	325	330	335
Pro Leu Ala Trp Leu Leu Ala Lys Ser Trp Val Arg Asn Ser Asp Phe			
	340	345	350
Gln Leu His Glu Ile Gln Tyr His Leu Leu Asn Thr His Leu Val Ala			
	355	360	365
Glu Val Ile Ala Val Ala Thr Met Arg Cys Leu Pro Gly Leu His Pro			
	370	375	380
Ile Phe Lys Phe Leu Ile Pro His Ile Arg Tyr Thr Met Glu Ile Asn			
385	390	395	400
Thr Arg Ala Arg Thr Gln Leu Ile Ser Asp Gly Gly Ile Phe Asp Lys			
	405	410	415
Ala Val Ser Thr Gly Gly Gly Gly His Val Gln Leu Leu Arg Arg Ala			
	420	425	430
Ala Ala Gln Leu Thr Tyr Cys Ser Leu Cys Pro Pro Asp Asp Leu Ala			
	435	440	445
Asp Arg Gly Leu Leu Gly Leu Pro Gly Ala Leu Tyr Ala His Asp Ala			
	450	455	460

Leu Arg Leu Trp Glu Ile Ile Ala Arg Tyr Val Glu Gly Ile Val His
 465 470 475 480
 Leu Phe Tyr Gln Arg Asp Asp Ile Val Lys Gly Asp Pro Glu Leu Gln
 485 490 495
 Ala Trp Cys Arg Glu Ile Thr Glu Val Gly Leu Cys Gln Ala Gln Asp
 500 505 510
 Arg Gly Phe Pro Val Ser Phe Gln Ser Gln Ser Gln Leu Cys His Phe
 515 520 525
 Leu Thr Met Cys Val Phe Thr Cys Thr Ala Gln His Ala Ala Ile Asn
 530 535 540
 Gln Gly Gln Leu Asp Trp Tyr Ala Trp Val Pro Asn Ala Pro Cys Thr
 545 550 555 560
 Met Arg Met Pro Pro Pro Thr Thr Lys Glu Asp Val Thr Met Ala Thr
 565 570 575
 Val Met Gly Ser Leu Pro Asp Val Arg Gln Ala Cys Leu Gln Met Ala
 580 585 590
 Ile Ser Trp His Leu Ser Arg Arg Gln Pro Asp Met Val Pro Leu Gly
 595 600 605
 His His Lys Glu Lys Tyr Phe Ser Gly Pro Lys Pro Lys Ala Val Leu
 610 615 620
 Asn Gln Phe Arg Thr Asp Leu Glu Lys Leu Glu Lys Glu Ile Thr Ala
 625 630 635 640
 Arg Asn Glu Gln Leu Asp Trp Pro Tyr Glu Tyr Leu Lys Pro Ser Cys
 645 650 655
 Ile Glu Asn Ser Val Thr Ile
 660

<210> 45

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 45

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggt tcggtgcagg ctggagggtc tctgaggatc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacttttgat gacactgaca tgggctggta ccgccagact 120
 ctaggaaatg ggtgcgagtt ggtttctcag attagtaatg atggtagtac attctataga 180
 gattccgtga agggccgatt caccatctcc tgggaccgcg tcaacaacac ggtgtatctg 240
 caaatgagcg ccctgagacc tgaggacacg gccatgtatt actgcaatat caacgggtgt 300
 aggagaccct cgtacaatct tcacttgaac gcatggggcc aggggacaca ggtcaccgtc 360

tctca	366
<210> 46	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 46	
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgacactg	60
tctgtgtag cctctggata cggctacagt gccacgtgca tgggctggtt ccgccaggct	120
ccaggaagg agcgcgaggg ggtcgcgtct atttaccctt atggtgtag aaccttctat	180
gccgactccg cgaaaggccg attcaccgtc tcccagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgaa acctgaggac agtccgtgt actactgtgc ggccggttcg	300
ggcgttggtg ttgttcaact ttcgtatcca tacacctact ggggccaggg gaccaggctc	360
accgtctcct ca	372
<210> 47	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 47	
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgagactc	60
tctgtgtag cctctagatc catctatggt tggtagtca tgggctggtt ccgccaggct	120
gcaggaagg agcgcgaggg ggtcggagt atgttcgttg gtggcgtag gacatattat	180
gacgactccg tcaaggccg attcaccatc tccaagaca aggccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatgg acaacctggc acctgaagac actgcatgt attactgtgc ggctgggcgc	300
tgcggtggca actggctgag aagcaatgct ttcgacaaat ggggccaggg gacactggtc	360
accgtctcct ca	372
<210> 48	
<211> 369	
<212> DNA	
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)	
<220>	
<223> 骆驼科动物 (Camelid)	
<400> 48	
gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc tcggtgcagg ctggagggtc tctgagactc	60
tctgtgcag ccaactgaaa cacctacatt agccgtgca tgggctggtt ccgccagcct	120
ccaggaagg agcgcgaggt ggtcgcacgt atttataccg actctggtaa tacatactat	180

cccgacgccg tggagggccg attcaccatc tccaagaca acgccaagaa cacgatatat 240
 ctgcaaatga acagcctgaa acctgacgac accgcccgtgt actactgtgt gctctcagag 300
 gccgtctgta caaaagaacc tggggacttt cgttactggg gccaggggac ccaggtcact 360
 gtctcctca 369

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 49

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

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

Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Asn Gly Cys Glu Leu Val
 35 40 45

Ser Gln Ile Ser Asn Asp Gly Ser Thr Phe Tyr Arg Asp Ser Val Lys
 50 55 60

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

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

Ile Asn Gly Cys Arg Arg Pro Ser Tyr Asn Leu His Leu Asn Ala Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 骆驼科动物(Camelid)

<400> 50

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

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Tyr Gly Tyr Ser Ala Thr
 20 25 30

Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35	40	45	
Ala Ser Ile Ser Pro Tyr Gly Val Arg Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Ala			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Val 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 Ser Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ala Gly Ser Gly Val Gly Val Cys Ser Leu Ser Tyr Pro Tyr Thr			
	100	105	110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 51			
<211> 124			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 骆驼科动物 (Camelid)			
<400> 51			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Arg Ala Gly Glu			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Arg Ser Ile Tyr Val Trp Tyr			
	20	25	30
Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Ala Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val			
	35	40	45
Gly Ser Met Phe Val Gly Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Lys Ala Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asp Asn Leu Ala Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ala Gly Arg Cys Gly Gly Asn Trp Leu Arg Ser Asn Ala Phe Asp			
	100	105	110
Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		
<210> 52			
<211> 123			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			

<223> 骆驼科动物 (Camelid)

<400> 52

```

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Asn Thr Tyr Ile Ser Arg
           20           25           30
Cys Met Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu Arg Glu Val Val
           35           40           45
Ala Arg Ile Tyr Thr Asp Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ala Val
           50           55           60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gln Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Val Leu Ser Glu Ala Val Cys Thr Lys Glu Pro Gly Asp Phe Arg Tyr
           100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
           115          120

```

<210> 53

<211> 190

<212> PRT

<213> 埃博拉病毒 (Ebola virus)

<400> 53

```

Ala Lys Ala Thr Gly Arg Tyr Asn Leu Ile Ser Pro Lys Lys Asp Leu
1           5           10           15
Glu Lys Gly Val Val Leu Ser Asp Leu Cys Asn Phe Leu Val Ser Gln
           20           25           30
Thr Ile Gln Gly Trp Lys Val Tyr Trp Ala Gly Ile Glu Phe Asp Val
           35           40           45
Thr His Lys Gly Met Ala Leu Leu His Arg Leu Lys Thr Asn Asp Phe
           50           55           60
Ala Pro Ala Trp Ser Met Thr Arg Asn Leu Phe Pro His Leu Phe Gln
65           70           75           80
Asn Pro Asn Ser Thr Ile Glu Ser Pro Leu Trp Ala Leu Arg Val Ile
           85           90           95
Leu Ala Ala Gly Ile Gln Asp Gln Leu Ile Asp Gln Ser Leu Ile Glu
           100          105          110
Pro Leu Ala Gly Ala Leu Gly Leu Ile Ser Asp Trp Leu Leu Thr Thr
           115          120          125

```

Asn Thr Asn His Phe Asn Met Arg Thr Gln Arg Val Lys Glu Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Lys Met Leu Ser Leu Ile Arg Ser Asn Ile Leu Lys Phe Ile
 145 150 155 160
 Asn Lys Leu Asp Ala Leu His Val Val Asn Tyr Asn Gly Leu Leu Ser
 165 170 175
 Ser Ile Glu Ile Ile Leu Glu Phe Asn Ser Ser Leu Ala Ile
 180 185 190

- <210> 54
- <211> 486
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 骆驼科动物(Camelid)
- <400> 54

atgggtgatg tgcagctggt ggagtctggg ggagactcgg tgcgggctgg agggctctctt 60
 caaatgggtg atgtgcagct ggtggagtct gggggagact cgggtgcgggc tggagggtct 120
 cttcaactct cctgtaaagc ctctggatac acctacaata gtagagtcga tatcagatct 180
 atgggctggt tccgccagta tccaggaaag gagcgcgagg gggtcgctac tattaatatt 240
 cgtaatatg tccacatacta tgccgactcc gtgaagggcc gattcacat ctcccaagac 300
 aacgccaaga acacggtgta tctgcaaatg aacgcctga aacctgagga cactgccatg 360
 tactactgtg cgttgtcaga cagattcgcg gcgcaggtac ctgccaggta cggaatacgg 420
 ccctctgact ataactactg gggtgagggg acctgtgta cegtctctc aagctctggt 480
 ctcgag 486

- <210> 55
- <211> 141
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 骆驼科动物(Camelid)
- <400> 55

Met Gly Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Arg Ala
 1 5 10 15
 Gly Gly Ser Leu Gln Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Ser Arg Val Asp Ile Arg Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Tyr Pro Gly
 35 40 45
 Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala Thr Ile Asn Ile Arg Asn Ser Val Thr
 50 55 60

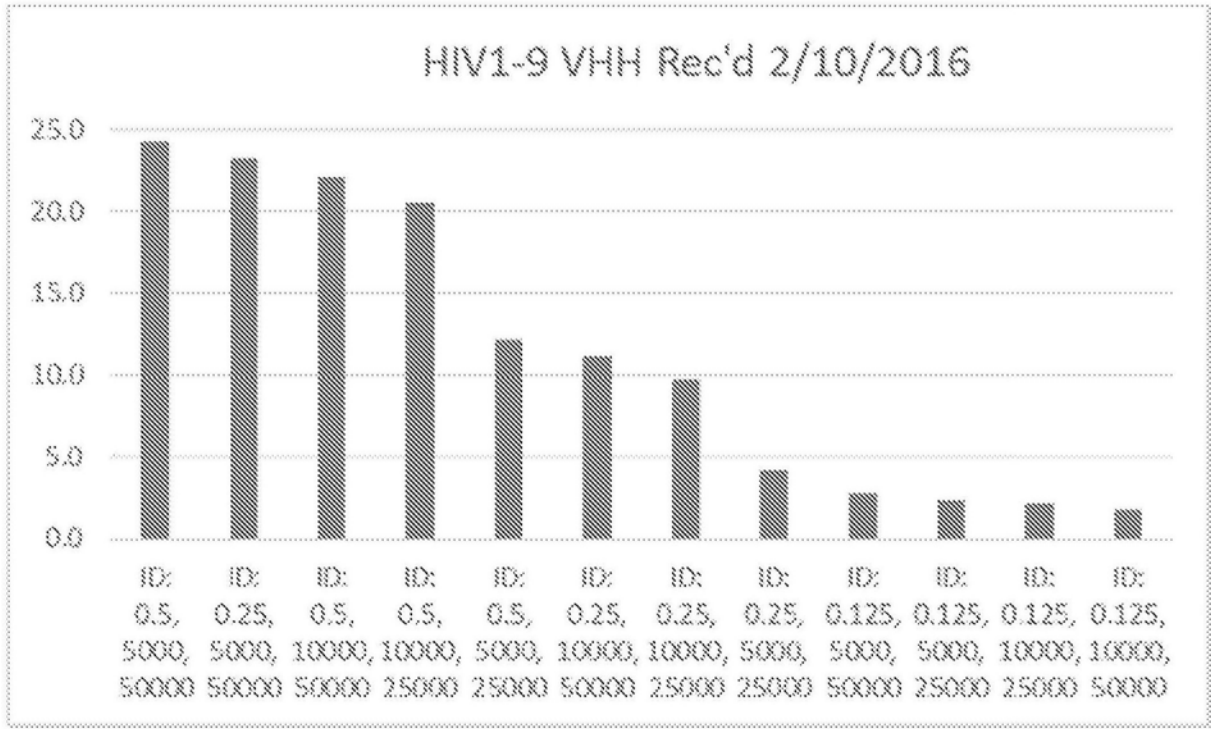


图1

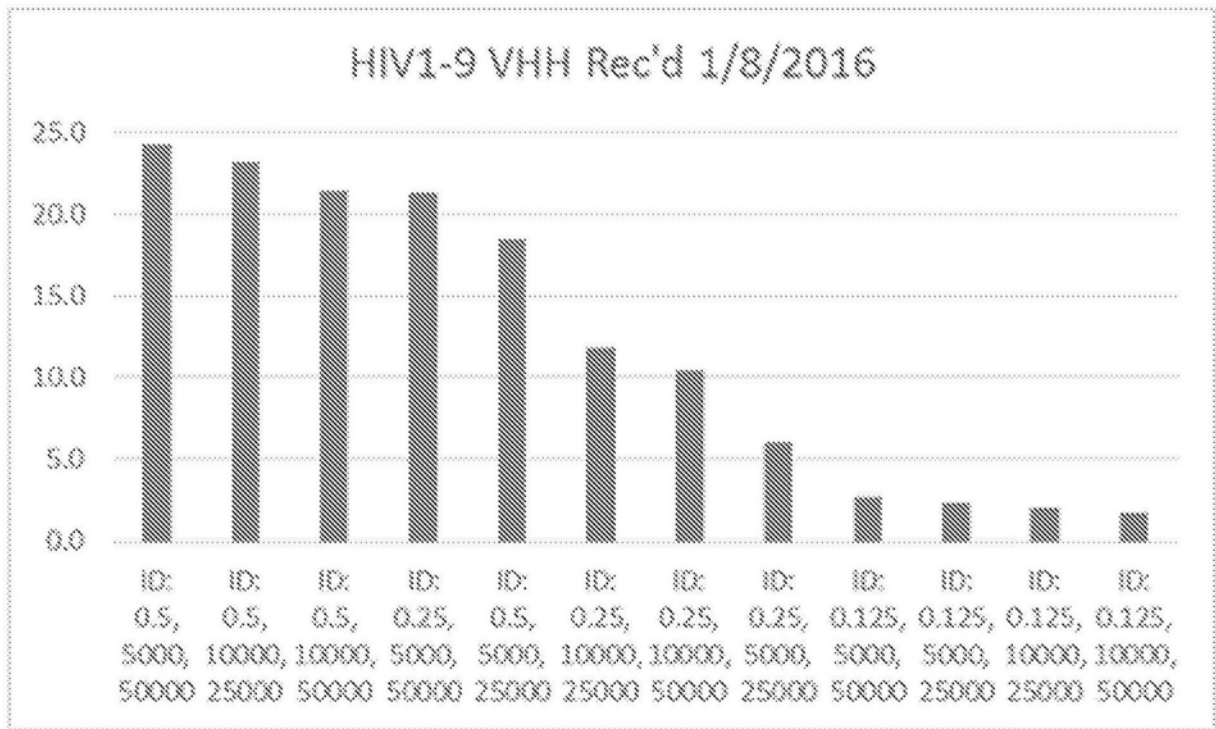
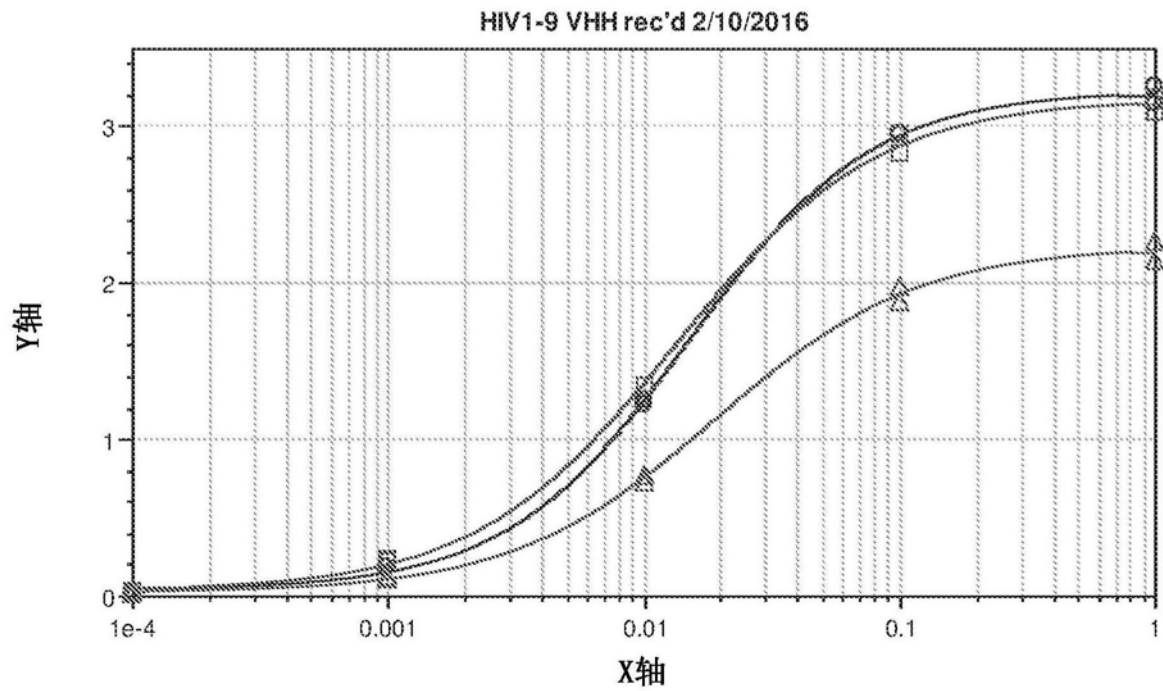


图2



4-P 拟合: $y = (A - D) / (1 + (x/C)^B) + D$

	A	B	C	D	R ²
○ STD (0.5/10/25 HIV1-9 2/10/16: 浓度 vs 值 ...	0.0353	1.22	0.015	3.23	0.999
□ STD (0.5/5/50 HIV1-9 2/10/16: 浓度 vs 值 ...	0.0301	1.11	0.0133	3.17	0.999
△ STD (0.5/10/50 HIV1-9 2/19/16: 浓度 vs 值 ...	0.0195	1.09	0.019	2.23	0.998

图3

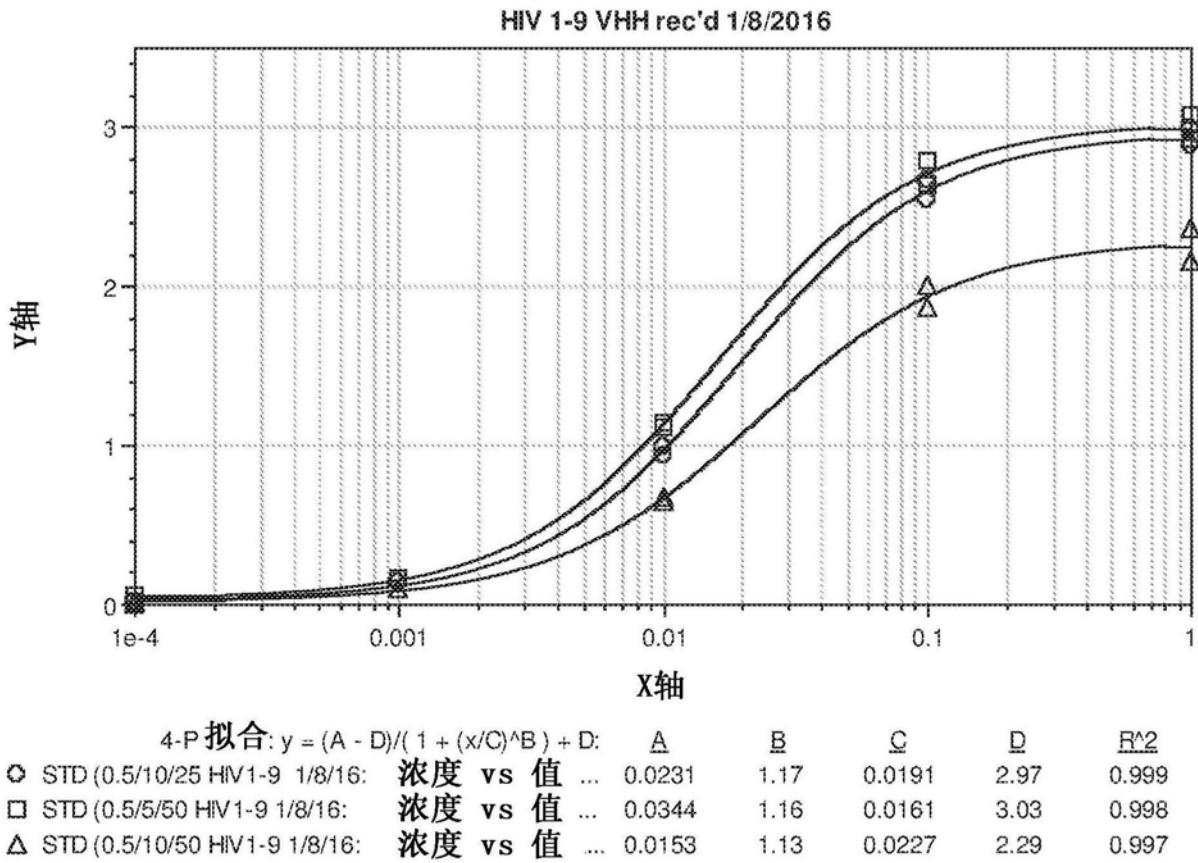


图4

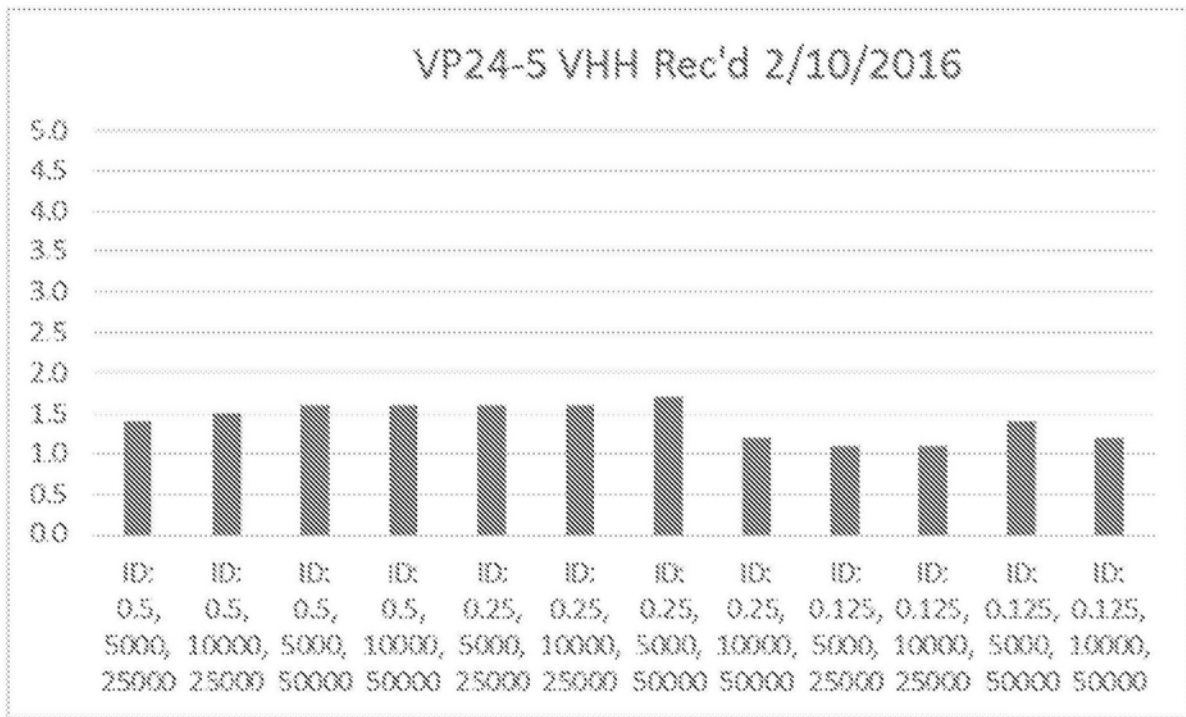


图5

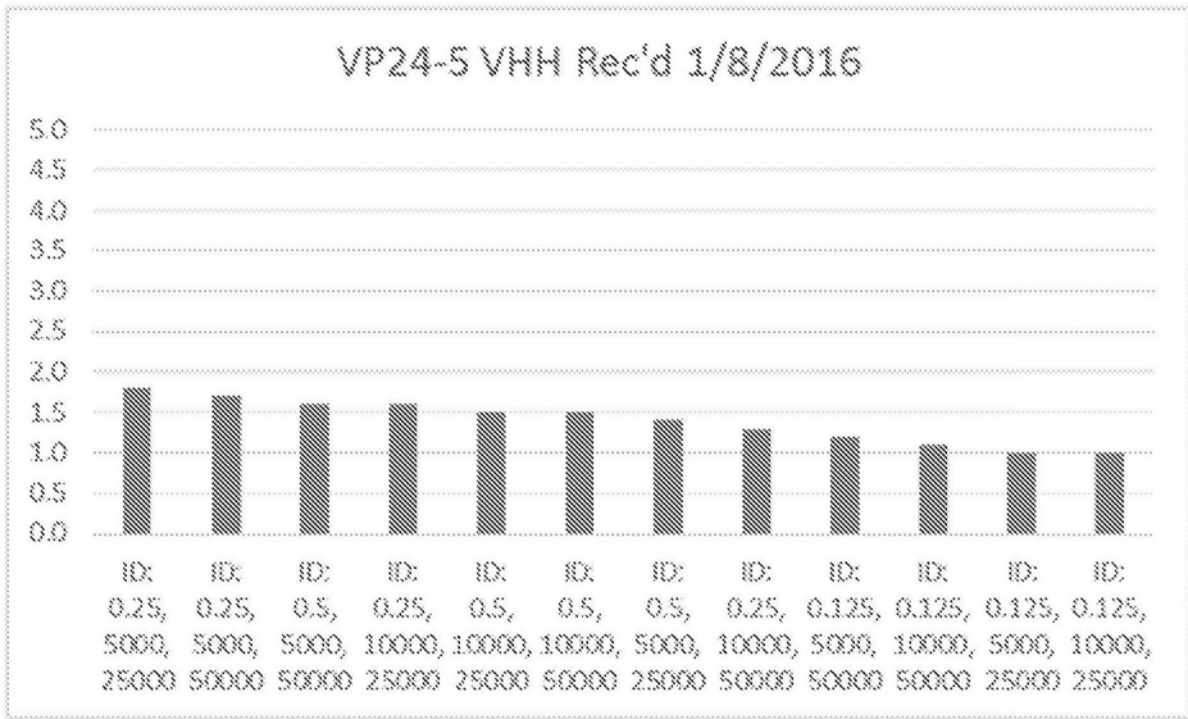


图6

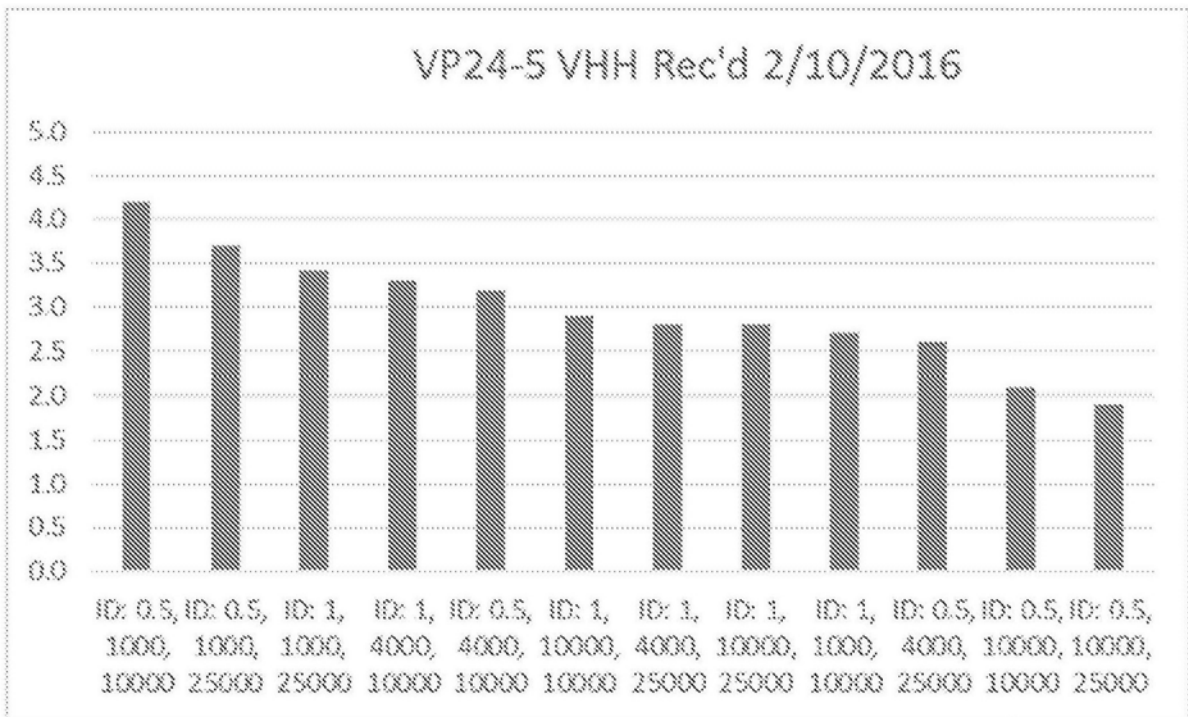


图7

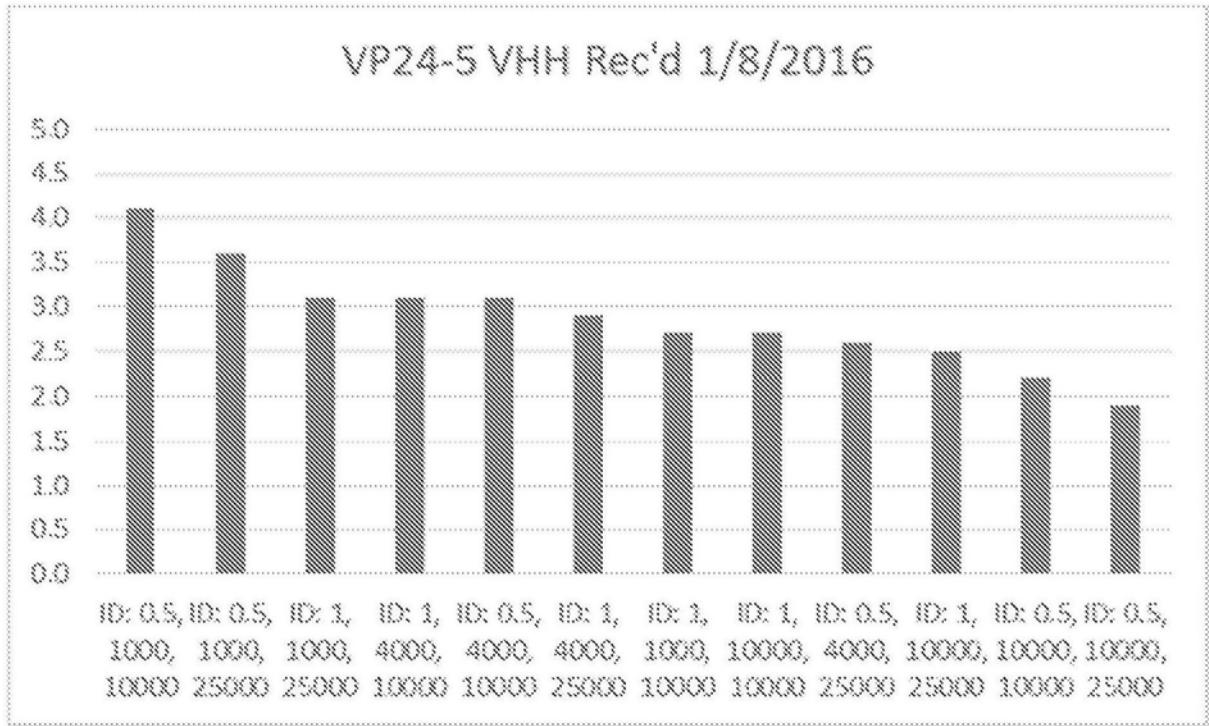


图8

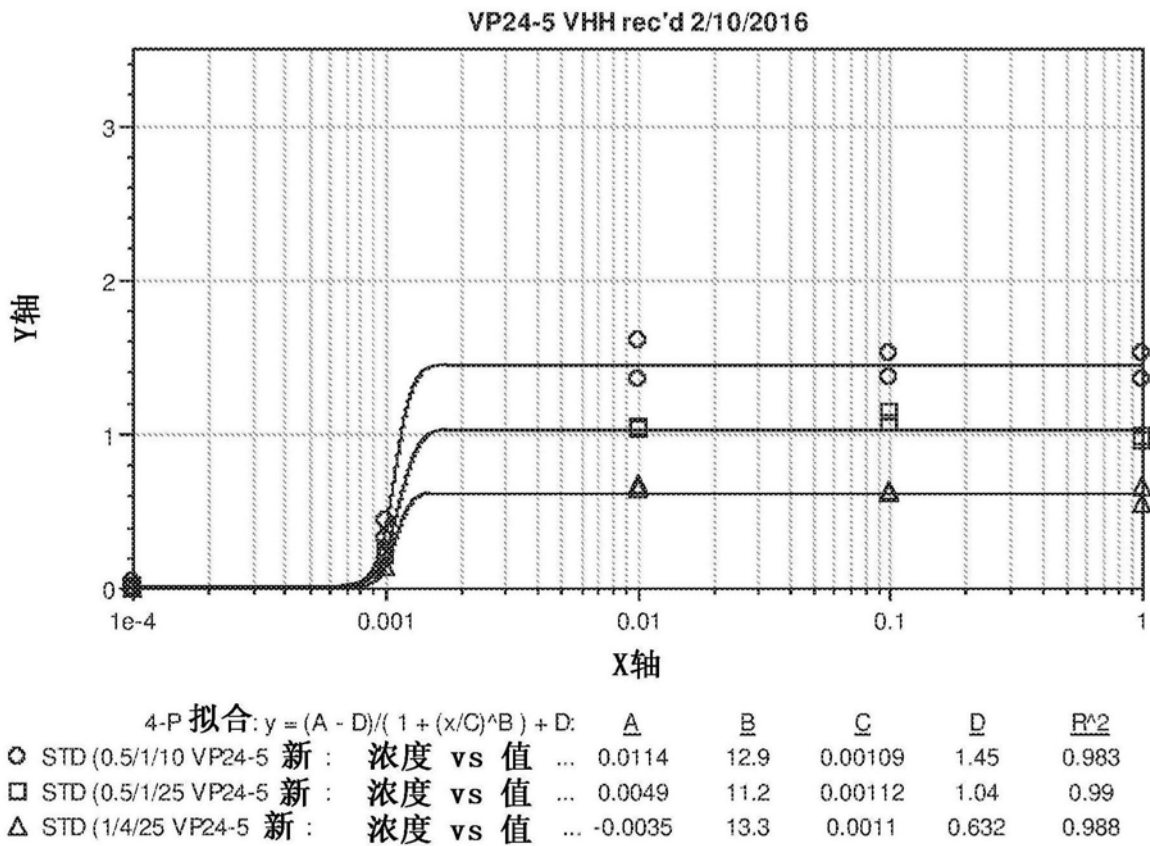


图9

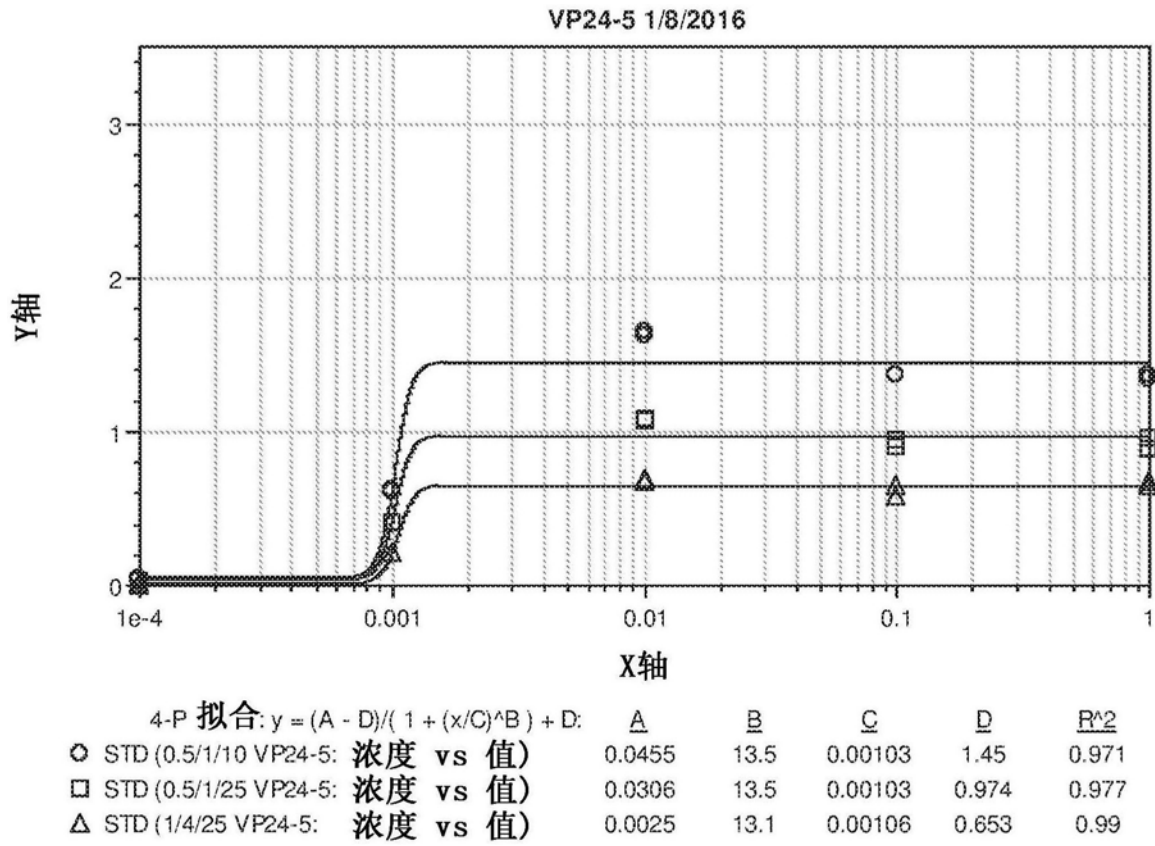


图10

专利名称(译)	针对细胞内抗原的单结构域抗体		
公开(公告)号	CN108350064A	公开(公告)日	2018-07-31
申请号	CN201680063523.8	申请日	2016-11-02
[标]发明人	S辛格		
发明人	S·辛格		
IPC分类号	C07K16/10 A61K39/42 A61K39/395 A61K38/55 G01N33/68 G01N33/563 G01N33/53 A61P31/18		
CPC分类号	A61K45/06 A61P31/12 C07K16/10 C07K16/1045 C07K16/1072 C07K16/40 C07K2317/22 C07K2317/34 C07K2317/569 C07K2317/92 G01N33/56983 G01N2333/08 G01N2469/10 A61K2039/505 G01N33/573 G01N2333/9128 A61K39/42 C12N2760/14111		
优先权	62/249868 2015-11-02 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了在不使用外源性靶向序列或化学组合物的情况下治疗病况或疾病的组合物和方法。本发明涉及单结构域抗体(sdAb)、包含针对导致病况或疾病的靶标的sdAb的蛋白和多肽。本发明还包括编码所述sdAb的核酸、包含所述sdAb蛋白和多肽以及包含所述sdAb的组合物。本发明包括所述组合物、sdAb以及编码sdAb的核酸用于预防性、治疗性或诊断性目的的应用。

