



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0043850  
(43) 공개일자 2018년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2869 (2013.01)  
C07K 2317/565 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7011418(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년12월18일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7013822  
원출원일자(국제) 2009년12월18일  
심사청구일자 2017년05월22일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/068858
- (87) 국제공개번호 WO 2010/075238  
국제공개일자 2010년07월01일
- (30) 우선권주장  
61/203,569 2008년12월23일 미국(US)  
61/264,622 2009년11월25일 미국(US)

- (71) 출원인  
암젠 인크  
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원  
암젠 센터 드라이브
- (72) 발명자  
분, 토마스 씨.  
미국 91320 캘리포니아주 뉴버리 파크 캘리 크놀  
래인 2715  
브란코우, 데이비드 더블유.  
미국 91326 캘리포니아주 노쓰릿지 트리번 스트리  
트 18800  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 김영

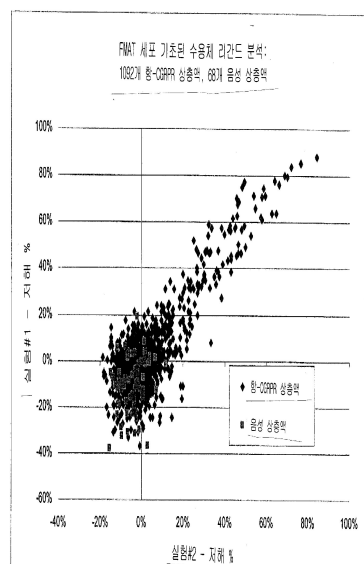
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 인간 CGRP 수용체 결합 단백질

(57) 요약

인간 CGRP 수용체 (CGRP R)에 결합하는 항원 결합 단백질이 제시된다. 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 벡터, 그리고 이들을 인코딩하는 세포 역시 제시된다. 이러한 항원 결합 단백질은 CGRP에 대한 CGRP R의 결합을 저해할 수 있고, 편두통의 치료 및/또는 예방을 비롯한 다수의 CGRP R 관련 질환에 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

게그, 주니어, 콜린 브이.

미국 91320 캘리포니아주 뉴버리 파크 켄모어 씨클  
736

후, 쇼-펜 실비아

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 린미  
어 드라이브 986

킹, 채드윅 티.

캐나다 브이7엘 3티5 브리티쉬 콜럼비아 노쓰 밴쿠  
버 무디 애비뉴 1325

루, 시엥 셴

미국 91362 캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지 레  
인필드 애비뉴 2758

시, 리첵

미국 91320 캘리포니아주 뉴버리 파크 비아 카포테  
5243

수, 셴

미국 91320 캘리포니아주 뉴버리 파크 비아 자신토  
5221

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간에 대한 치료방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 출원은 EFS-Web을 통하여 제출되고 본 발명에 순전히 참조로서 편입되는 서열 목록을 포함한다. 2009년 12월 14일에 창작된 상기 ASCII 사본은 A1472PCT.txt로 명명되고, 그리고 312,447 바이트 크기이다.

#### 배경 기술

[0002] 펩티드의 칼시토닌 대집단은 적어도 5가지 공지된 구성원을 포함한다: 칼시토닌, 아밀린, 아드레노메둘린, 그리고 2개의 칼시토닌 유전자-관련된 펩티드 ("CGRP"), CGRP1 (일명, ctCGRP, 또는 CGRP) 및 CGRP2 (일명,  $\beta$  CGRP). CGRP는 중추신경계와 말초신경계 둘 모두에서 발견되는 37개 아미노산 혈관작용성 신경펩티드이고, 그리고 말초 내에서 강력한 혈관확장제인 것으로 밝혀졌는데, 여기서 CGRP-포함 뉴런은 혈관과 밀접하게 연관된다. CGRP-매개된 혈관확장 (vasodilation)은 또한, 혈장의 유출 (extravasation) 및 미세혈관구조 (microvasculature)의 혈관확장을 유발하고 편두통으로 나타나는 캐스케이드 현상의 일부로써, 신경성 염증과 연관된다. 아밀린 역시 CNS 내에서 특정한 결합 부위를 보유하고, 그리고 위 배출 (gastric emptying)을 조절하고 탄수화물 물질대사에서 일정한 역할을 하는 것으로 생각된다. 아드레노메둘린은 강력한 혈관확장제이다. 아드레노메둘린은 성상세포 상에서 특정한 수용체를 보유하고, 그리고 이의 메신저 RNA는 허혈에 종속되는 CNS 조직 내에서 상향 조절된다 (Zimmermann, et al., Identification of adrenomedullin receptors in cultured rat astrocytes and in neuroblastoma glioma hybrid cells (NG108-15), Brain Res., 724:238-245 (1996); Wang et al., Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:11480-11484 (1995)).

[0003] 칼시토닌은 골 물질대사의 제어에 관련되고, 또한 중추신경계 (CNS)에서 활동성이다. CGRP의 생물학적 활성에는 신경근접합부 (neuromuscular junction), 면역계 내에서 항원 제시, 혈관 긴장도 (vascular tone), 그리고 감각 신경전달 (sensory neurotransmission)의 조절이 포함된다 (Poyner, D. R., Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors, Pharmacol. Ther., 56:23-51 (1992); Muff et al., Calcitonin, calcitonin gene related peptide, adrenomedullin and amylin: homologous peptides, separate receptors and overlapping biological actions, Eur. J. Endocrinol., 133: 17-20 (1995)). 3가지 칼시토닌 수용체 자극 펩티드 (CRSP) 역시 다수의 포유동물 종에서 확인되었다; 이들 CRSP는 CGRP 집단에서 새로운 하위 집단을 형성할 수 있다 (Katafuchi, T and Minamino, N, Structure and biological properties of three calcitonin receptor-stimulating peptides, novel members of the calcitonin gene-related peptide family, Peptides, 25(11):2039-2045 (2004)).

[0004] 칼시토닌 대집단 펩티드는 7개의-막통과-도메인 G-단백질-결합된 수용체 (GPCR)를 통하여 기능한다. 칼시토닌 수용체 ("CT", "CTR" 또는 "CT 수용체") 및 CGRP 수용체는 유형 II ("집단 B") GPCR인데, 이러한 집단에는 조절 펩티드를 인식하는 다른 GPCR, 예를 들면, 세크레틴 (secretin), 글루카곤 (glucagon) 및 혈관작용성 장내 폴리펩티드 (VIP)가 포함된다. 인간 칼시토닌 수용체의 가장 특징화된 절단점 변이체 (splice variant)는 첫 번째 세포내 루프 내에서 16개 아미노산의 존재 (이전에 CTR<sub>IT</sub> 또는 CTR1, 현재 CT<sub>(b)</sub>) 또는 부재 (주요한 절단점 변이체, 이전에 CTR<sub>II</sub> 또는 CTR<sub>2</sub>, 현재 CT<sub>(a)</sub>)에 따라 달라진다 (Gornet et al., Expression of two human skeletal calcitonin receptor isoforms cloned from a giant cell tumor of bone: the first intracellular domain modulates ligand binding and signal transduction, J. Clin. Invest., 95:2680-2691 (1995); Hay et al., Amylin receptors: molecular composition and pharmacology, Biochem. Soc. Trans., 32:865-867 (2004); Poyner et al., 2002). 적어도 2개의 CGRP 수용체 아류형의 존재가 다양한 생체내와 시험관내 생분석에서 차별적 길항약 친화성과 작동약 효능으로부터 제안되었다 (Dennis et al., CGRP8-37, A calcitonin gene-

related peptide antagonist revealing calcitonin gene-related peptide receptor heterogeneity in brain and periphery, J. Pharmacol. Exp. Ther., 254:123-128 (1990); Dennis et al., Structure-activity profile of calcitonin gene-related peptide in peripheral and brain tissues. Evidence for multiplicity, J. Pharmacol. Exp. Ther., 251:718-725 (1989); Dumont et al., A potent and selective CGRP2 agonist, [Cys(Et)<sub>2</sub>,7]hCGRP: comparison in prototypical CGRP1 and CGRP2 in vitro assays, Can. J. Physiol. Pharmacol., 75:671-676 (1997)).

[0005] CGRP<sub>1</sub> 수용체 아류형은 길항약 단편 CGRP(8-37)에 민감한 것으로 밝혀졌다 (Chiba et al., Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist humanCGRP-(8-37), Am. J. Physiol., 256:E331-E335 (1989); Dennis et al. (1990); Mimeault et al., Comparative affinities and antagonistic potencies of various human calcitonin gene-related peptide fragments on calcitonin gene-related peptide receptors in brain and periphery, J. Pharmacol. Exp. Ther., 258:1084-1090 (1991)). 대조적으로, CGRP<sub>2</sub> 수용체는 위치 2와 7에서 시스테인 잔기가 유도체화된 (가령, 아세토아미노메틸 [Cys(ACM)<sup>2,7</sup>] 또는 에틸아미드 [Cys(Et)<sup>2,7</sup>]로) 선형 인간 CGRP (hCGRP) 유사체에 민감하지만, CGRP<sub>2</sub> 수용체는 단편 CGRP(8-37)에 둔감하였다 (Dennis et al. (1989); Dennis et al. (1990); Dumont et al. (1997)).

[0006] 칼시토닌 수용체와 칼시토닌-유사 수용체 ("CL", "CLR" 또는 "CRLR")의 리간드 특이성은 수용체 활성 변경 단백질 (RAMP)로 불리는 보조 단백질의 집단의 구성원의 공동-발현에 의존한다. RAMP 집단에는 칼시토닌 집단 구성원에 대한 수용체의 리간드 특이성을 결정하는 수용체 조절자로서 기능하는 3가지 폴리펩티드 (RAMP1, RAMP2와 RAMP3)가 포함된다. RAMP는 짧은 세포질 C-말단, 1개의 막통과 도메인 및 특이성의 원인이 되는 큰 세포외 N-말단으로, 대략 30% 아미노산 서열 동일성 및 공통의 예측된 위상을 공유하는 유형 I 막통과 단백질이다 (McLatchie et al., (1998) RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor, Nature, 393:333-339 Fraser et al., (1999) The amino terminus of receptor activity modifying proteins is a critical determinant of glycosylation state and ligand binding of calcitonin receptor-like receptor, Molecular Pharmacology, 55:1054-1059).

[0007] 1998년에, CGRP<sub>1</sub> 수용체가 신규한 단일 막통과 도메인 보조 단백질, 수용체 활성-변경 단백질 1 (RAMP1), 그리고 CRLR로 구성되는 이형이합체 (heterodimer)로서 확인되었다 (McLatchie et al., *supra*). 가교-연결 실험은 CGRP 수용체가 CRLR과 RAMP1의 1-대-1 화학량론적 배열 (stoichiometric arrangement)로 구성된다는 것을 암시하였고 (Hilairet et al. JBC 276, 42182-42190 (2001)), BRET와 BiFC와 같은 여러 방법을 이용한 더욱 최근의 연구는 기능적 CGRP 수용체 복합체가 CRLR의 비대칭적 동형-소중합체 및 RAMP1의 단량체로 구성될 수 있음을 증명하였다 (Heroux et al. JBC 282, 31610-31620 (2007)).

[0008] 정제된 CRLR N-말단 도메인은 <sup>125</sup>I-CGRP에 특이적으로 결합하는 것으로 밝혀졌고 (Chauhan et al. Biochemistry 44, 782 (2005)), CRLR과 CGRP 리간드 사이에 중요하고 직접적인 상호작용을 확증하였다. 특히, CRLR의 Leu 24와 Leu 34가 CGRP의 C-말단 Phe37의 도킹 부위 (docking site)를 구성하는 것으로 생각된다 (Banerjee et al. BMC Pharmacol. 6, 9 (2006)). 더 나아가, Koller 등 (FEBS Lett. 531, 464-468 (2002))은 CRLR의 N-말단 18개 아미노산 잔기가 CGRP 또는 아드레노메둘린과의 선별적인 상호작용에 기여한다는 증거를 획득하였고, 그리고 Ittner 등 (Biochemistry 44, 5749-5754 (2005))은 CRLR의 N-말단 아미노산 잔기 23-60이 RAMP1과의 결합을 매개한다는 것을 암시하였다.

[0009] RAMP1의 구조-기능 분석에서, CRLR과의 상호작용에서 잠재적으로 중요한 "나선 3"에 상관하는 잔기 91-103 (Simms et al. Biophys. J. 91, 662 - 669 (2006)), 그리고 CGRP 수용체 복합체에 대한 결합과 관련하여 CGRP 리간드와 잠재적으로 상호작용하는 잔기 Trp74와 Phe92가 확인되었다. 인간/쥐 RAMP1 키메라를 이용한 리간드 결합 연구는 CGRP R의 일정한 소형 분자 저해물질 (가령, BIBN4096BS)에 대한 결합 부위가 RAMP1의 아미노산 66-102를 포함하는 영역 내에 위치한다는 것을 암시한다 (Mallee et al. JBC 277, 14294 - 14298 (2002)).

[0010] CRLR은 비록 막통과 도메인이 거의 80% 동일하긴 하지만, 전체적으로 CTR과 55% 아미노산 서열 동일성을 갖는다 (McLatchie et al. (1998); Poyner et al., International union of pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin and calcitonin receptors, Pharmacol. Rev., 54:233-246 (2002)).

[0011] CRLR은 RAMP1과 결합될 때 CGRP에 대한 높은 친화성 수용체를 형성하거나, 또는 RAMP2 또는 RAMP3과 결합될 때

아드레노메둘린에 우선적으로 결합하는 것으로 밝혀졌다 (McLatchie et al. (1998); Poyner et al., International union of pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin and calcitonin receptors, Pharmacol. Rev., 54:233-246 (2002)). CRLR의 당화 상태는 이의 약리학과 연관된다. RAMP 1, 2, 그리고 3은 유사한 효율로 CRLR을 원형질 막으로 수송하긴 하지만, RAMP1은 말단 당화된 성숙 당단백질과 CGRP 수용체로서 CRLR을 제공하는 반면, RAMP 2와 3은 미성숙 중심 당화된 아드레노메둘린 수용체 ("AM" 또는 "AMR" 또는 "AM 수용체" (Fraser et al. (1999)))로서 CRLR을 제공한다. 방사성리간드 결합 (방사성리간드로서 <sup>125</sup>I-아드레노메둘린), 기능적 분석 (cAMP 측정), 또는 생화학적 분석 (SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동)에 의한 HEK293T 세포 내에서 CRLR/RAMP2와 CRLR/RAMP3 수용체의 특성화에서, 이들은 비록 RAMP 2와 3이 단지 30% 아미노산 서열 동일성을 공유하긴 하지만, 구별할 수 없는 것으로 나타났다 (Fraser et al. 1999)). 하지만, RAMP 3과 대비하여 RAMP 2와 함께 발현된 CRLR에 대한 약리학에서 차이가 관찰되었다. CGRP와 CGRP8-37 둘 모두, 그리고 아드레노메둘린과 아드레노메둘린-유래된 펩티드 AM 22-52는 RAMP 3 이형이합체에서 활동성인데, 이는 상기 복합체가 CGRP와 AM 수용체 둘 모두로서 기능할 수 있음을 지시한다 (Howitt et al., British Journal of Pharmacology, 140:477-486 (2003); Muff et al., Hypertens. Res., 26:S3-S8 (2003)). 인간 CRLR의 쿼 RAMP1과의 공동-발현, 그리고 그 반대는 RAMP1 화학종이 조사된 여러 소형 분자 CGRP 수용체 길항약에 대하여 CRLR/RAMP1 복합체의 약리학적 특성을 결정한다는 것을 암시하였다 (Mallee et al., Receptor Activity-Modifying Protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor antagonists, J. Biol. Chem., 277(16):14294-14298 (2002)). RAMP와 결합되지 않으면, CRLR은 임의의 내인성 리간드에 결합하지 않는 것으로 알려져 있다; 이는 현재, 이러한 방식으로 행동하는 것으로 생각되는 유일한 GPCR이다 (Conner et al., A key role for transmembrane prolines in calcitonin receptor-like agonist binding and signaling: implications for family B G-protein-coupled receptors, Molec. Pharmacol., 67(1):20-31 (2005)).

[0012]

칼시토닌 수용체 (CT)는 또한, 아밀린 수용체 ("AMY", "AMY R" 또는 "AMY 수용체")로 알려져 있는 RAMP와 이형이합성 복합체를 형성하는 것으로 증명되었다. 일반적으로, CT/RAMP1 수용체 ("AMY<sub>1</sub>" 또는 "AMY1"로 지칭됨)는 연어 칼시토닌, 아밀린과 CGRP에 대한 더욱 높은 친화성, 그리고 포유동물 칼시토닌에 대한 더욱 낮은 친화성을 갖는다. CT/RAMP2 수용체 ("AMY<sub>2</sub>" 또는 "AMY2") 및 CT/RAMP3 수용체 ("AMY<sub>3</sub>" 또는 "AMY3")에 대하여, 비록 CGRP의 친화성이 더욱 낮고 생리학적으로 관련된 리간드 농도에서 유의하진 않지만, 대체로 유사한 패턴이 관찰되었다. 정확한 수용체 표현형은 세포 유형, 그리고 특히, RAMP2-산출된 아밀린 수용체에 대한 CTR 절단접합 변이체 (CT<sub>(a)</sub> 또는 CT<sub>(b)</sub>)에 의존한다. 가령, 파골세포-유사 세포의 순수한 개체군은 보고된 바에 의하면, RAMP2, CTR, 그리고 CRLR을 발현하지만 RAMP1 또는 RAMP3을 발현하지 못하는 것으로 보고되었다 (Hay et al. (2004); Christopoulos et al., Multiple amylin receptors arise from receptor activity-modifying protein interaction with the calcitonin receptor gene product, Molecular Pharmacology, 56:235-242 (1999); Muff et al., An amylin receptor is revealed following co-transfection of a calcitonin receptor with receptor activity modifying proteins-1 or -3, Endocrinology, 140:2924-2927 (1999); Sexton et al. (2001); Leuthauser et al., Receptor-activity-modifying protein 1 forms heterodimers with two G-protein-coupled receptors to define ligand recognition, Biochem. J., 351:347-351 (2000); Tilakaratne et al., Amylin receptor phenotypes derived from human calcitonin receptor/RAMP co-expression exhibit pharmacological differences dependent on receptor isoform and host cell environment, J. Pharmacol. Exp. Ther., 294:61-72 (2000); Nakamura et al., Osteoclast-like cells express receptor activity modifying protein 2: application of laser capture microdissection, J. Molec. Endocrinol., 34:257-261 (2005)).

[0013]

하기 표 1에서는 앞서 논의된 수용체 성분의 상관관계를 요약한다.

표 1

수용체 성분	CRLR (CL)	CT (칼시토닌 수용체)
RAMP1	CGRP 수용체	AMY1 수용체
RAMP2	AM1 수용체	AMY2 수용체
RAMP3	AM2 수용체	AMY3 수용체

[0014]

[0015]

CGRP 길항약의 치료적 용도가 제안되었다. Noda 등은 혈소판 응집을 저해하고, 그리고 동맥경화증 또는 혈전증의 치료 또는 예방을 위한 CGRP 또는 CGRP 유도체의 용도를 기술하였다 (EP 0385712 B1). Liu 등은 운반체-접합된 펩티드, 예를 드면, 칼시토닌과 인간  $\alpha$ CGRP를 비롯하여, CTR의 활성을 조정하는 치료제를 개시하였다 (WO 01/83526 A2; US 2002/0090646 A1). 혈관작용성 CGRP 펩티드 길항약 및 CGRP 수용체에 CGRP 결합을 저해하는 방법에서 이들의 용도는 Smith 등에 의해 개시되었다; 이런 CGRP 펩티드 길항약은 관상동맥 막에 CGRP 결합을 저해하고 캡사이신-처리된 돼지 관상동맥을 이완시키는 것으로 밝혀졌다 (U.S. Pat. No. 6,268,474 B1; 그리고 U.S. Pat. No. 6,756,205 B2). Rist 등은 CGRP 수용체 길항약 활성을 갖는 펩티드 유사체, 그리고 다양한 질환의 치료와 예방을 위한 약물에서 이들의 용도를 개시하였다 (DE 19732944 A1).

[0016]

CGRP는 다수의 혈관운동성 증상 (vasomotor symptom)의 병리, 예를 들면, 편두통 (전조가 있거나 없음)과 군발성 두통 (cluster headache)을 비롯한 모든 형태의 혈관성 두통 (vascular headache)에 관련되는 강력한 혈관 확장제이다 (Durham, N. Engl. J. Med. 350:1073-1 075, 2004). 편두통 병태생리는 CGRP가 집중되는 삼차신경절 (trigeminal ganglia)의 활성화를 수반하고, 그리고 CGRP 수준은 편두통 발생 동안 현저하게 증가한다. 이는 차례로, 두개골 혈관 확장 및 신경성 염증과 감각을 촉진한다 (Doods, H., Curr. Opin. Investig. Drugs, 2:1261-1268 (2001)). 게다가, 외경정맥 (external jugular vein) 내에서 CGRP의 혈청 수준이 편두통 동안 환자에서 증가된다 (Goadsby et al., Ann. Neurol. 28:183-7, 1990). 인간 ci-CGRP의 정맥내 투여는 전조가 없는 편두통을 앓는 환자에서 두통과 편두통을 유발하였는데, 이는 CGRP가 편두통에서 원인 역할을 한다는 견해를 뒷받침하였다 (Lassen et al, Cephalalgia 22:54-61, 2002).

[0017]

편두통은 두통의 심한 일시적인 공격, 그리고 메스꺼움, 구토, 빛, 소리 또는 움직임에 대한 민감성을 포함하는 연관된 특징으로 특성화되는 복합적이고 일반적인 신경학적 장애이다. 일부 환자에서, 두통은 전조가 선행하거나 이를 동반한다. 두통은 일정한 환자에서 심각하고, 또한 한쪽에만 국한될 수 있다. 편두통 발생은 일상 생활을 파괴한다. 미국과 서유럽에서, 편두통 환자의 전체 이환율은 전체 인구의 11%이다 (6% 남성; 15-18% 여성). 게다가, 개체의 공격의 평균 빈도가 1.5회/월(month)이다. 증상을 완화시키거나 감소시키는데 이용가능한 다수의 치료제가 존재하긴 하지만, 월 3-4회 이상의 편두통이 발생하는 환자에는 예방적 요법이 권장된다 (Goadsby, et al. New Engl. J. Med. 346(4): 257-275, 2002). 일부 편두통 환자는 전압-의존성 나트륨 채널 및 일정한 글루타메이트 수용체 (AMPA-kainate)를 차단하고, GABA-A 수용체 활성을 강화시키고, 그리고 탄산탈수효소 (carbonic anhydrase)를 차단하는 항경련약인 토피라메이트 (topiramate)로 치료되었다. 일부 환자에서, 세로토닌 5HT-1 B/ID 및/또는 5HT-1 수용체 작용약, 예를 들면, 수마트립탄 (sumatriptan)의 상대적으로 최근의 성공으로, 연구자들은 상기 질환의 세로토닌성 병인 (serotonergic etiology)을 제안하게 되었다. 안타깝게도, 일부 환자가 이러한 치료에 좋게 반응하긴 하지만, 다른 환자는 이의 효과에 상대적으로 내성이다.

[0018]

편두통에서 가능한 CGRP 관련은 CGRP의 방출을 저해하는 (가령, sumatriptan), CGRP 수용체에서 반대로 작용하는 (가령, 디펩티드 유도체 BIBN4096BS (Boehringer Ingelheim); CGRP(8-37)), 또는 하나 이상의 수용체-연관된 단백질과 상호작용하는 (가령, RAMP1) 다수의 화합물의 개발과 시험을 위한 기초이었다 (Brain, S. et al., Trends in Pharmacological Sciences 23:51-53, 2002). 알파-2 아드레날린수용체 아류형 및 아테노신 A1 수용체 역시 CGRP 방출과 삼차신경 활성화를 제어한다 (저해한다) (Goadsby et al., Brain 125:1392- 401, 2002).



다른 한편, 신경성 염증 (가령, 타치키닌 NKI 수용체 길항약) 또는 삼차신경 활성화 (가령, 5HT<sub>10</sub> 수용체 작용약)를 배타적으로 저해하는 화합물로 치료는 편두통에 대한 단기 치료로서 상대적으로 무효한 것으로 생각되고, CGRP의 방출 저해가 효과적인 항-편두통 치료의 기초인 지에 관하여 의문이 제기되었다 (Arulmani et al., Eur. J. Pharmacol. 500:315-330, 2004).

[0019]

비록 편두통의 정확한 병태생리가 아직 완전하게 이해되진 않았지만, CGRP 길항약과 CGRP-표적화 압타머 (aptamer)의 치료적 용도가 편두통과 다른 질환의 치료에 제안되었다 (가령, Olesen et al., Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine, New Engl. J. Med., 350:1104-1110 (2004); Perspective: CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine, New Engl. J. Med., 350:1075 (2004); Vater et al., Short bioactive Spiegelmers to migraine-associated calcitonin gene-related peptide rapidly identified by a novel approach: tailored-SELEX, Nuc. Acids Res., 31(21 e130):1-7 (2003); WO 96/03993). 게다가, 강력한 소형-분자 CGRP 길항약은 최근의 임상 III기 시험에서, 편두통 통증과 편두통-연관된 증상을 비롯한 중등도 내지 중증도 편두통 발생을 완화시키는 것으로 밝혀졌다 (Connor, et al. Efficacy and Safety of telcagepant (MK-0974), a Novel Oral CGRP Receptor Antagonist, for Acute Migraine Attacks. Poster, European Headache and Migraine Trust International Congress, London, England, September 2008).

[0020]

CGRP는 또한, 편두통 이외의 만성 통증 증상에 관련될 수 있다. 설치류에서, 수막강내 유래된 CGRP가 심한 통증을 유발하고, 그리고 CGRP 수준이 다수의 통증 모형에서 강화되었다. 이에 더하여, CGRP 길항약은 설치류에서 급성 체장염에서 통각 (nociception)을 부분적으로 차단한다 (Wick, et al., (2006) Surgery, Volume 139, Issue 2, Pages 197-201). 종합하면, 이들 관찰 결과는 강력하고 선택적인 CGRP 수용체 길항약이 편두통을 비롯한 만성 통증의 치료를 위한 효과적인 치료제일 수 있음을 암시한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0021]

CGRP R, 특히 영장류 CGRP R, 예를 들면, 인간 CGRP R에 결합하는 분리된 항체, 이의 항원-결합 단편 및 다른 분리된 항원-결합 단백질이 본 명세서에서 제시된다. 이런 분리된 항원-결합 단백질은 영장류 CGRP R을 선택적으로 저해할 수 있고 (영장류 AM1, AM2, CT 또는 아밀린 수용체와 비교하여), 그리고 CGRP R의 CRLR과 RAMP1 성분 둘 모두에 결합할 수 있다. CGRP R 결합 단백질은 CGRP R에 관련된 생물학적 반응 중에서 적어도 한 가지를 저해하거나, 간섭하거나, 또는 조정하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 CGRP R-관련된 질환 또는 장애의 효과를 개선하는데 유용하다. 이런 이유로, CGRP R에 일정한 항원-결합 단백질의 결합은 아래의 활성 중에서 하나 이상을 나타낼 수 있다: CGRP R의 저해, 간섭 또는 조정, 혈관확장 저해, 신경성 염증 감소, 그리고 만성적인 통증 또는 편두통 증상의 완화, 개선, 치료, 예방 또는 감소.

### 과제의 해결 수단

[0022]

한 가지 예시적인 측면에서, 분리된 항원-결합 단백질은 인간 CGRP 수용체를 선택적으로 저해한다 (인간 AM1, AM2 또는 아밀린 수용체와 비교하여). 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 50 또는 그 이상, 75 또는 그 이상, 100 또는 그 이상, 150 또는 그 이상, 200 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 300 또는 그 이상, 400 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 또는 1,000 또는 그 이상의 선택성 비율 (selectivity ratio)로, 인간 CGRP 수용체를 선택적으로 저해한다. 선택적인 저해의 정도는 예로써, 하기 실시예에서 기술된 바와 같은 cAMP 분석법을 이용한 임의의 적절한 방법으로 결정될 수 있다. 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 CRLR과 인간 RAMP1 둘 모두에 특이적으로 결합하고, 그리고 인간 AM1, 인간 AM2 또는 인간 아밀린 수용체 (가령, AMY1 또는 AMY2)에 특이적으로 결합하지 않는다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은  $K_D \leq 1 \mu M$ ,  $\leq 100 nM$ ,  $\leq 10 nM$ , 또는  $\leq 5 nM$ 로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 100 nM$ ,  $\leq 10 nM$ , 또는  $\leq 5 nM$ 로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법에서  $\leq 100 nM$ ,  $\leq 10 nM$ ,  $\leq 1 nM$ ,  $\leq 0.5 nM$  또는  $\leq 0.1 nM$ 의  $K_i$ 를 갖는다. 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된 <sup>125</sup>I-CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100 nM$ ,  $\leq 50 nM$ ,

$\leq 20$  nM,  $\leq 10$  nM,  $\leq 1$  nM,  $\leq 0.5$  nM 또는  $\leq 0.1$  nM의  $K_i$ 를 갖는다.

[0023] 다른 예시적인 측면에서, 분리된 항원-결합 단백질은 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 참조물 항체와, 인간 CGRP R, 예를 들면, CGRP R의 세포의 부분의 결합에 대하여 경쟁한다. 일부 구체예에서, 결합 경쟁은 비닝 (binning) 분석법, 예를 들면, 예로써 본 명세서 실시예 7에서 기술된 바와 같은 Biacore 분석을 이용하여 평가된다. 일부 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 참조물 항체와 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하고, 상기 참조물 항체는 (i) 서열 번호 161, 163, 164, 166과 168로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 그리고 (ii) 서열 번호 140, 143, 146, 148과 150으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일정한 구체예에서, 참조물 항체는 (i) 서열 번호 32, 34, 35, 37과 39로 구성된 군에서 선택되는 서열에 의해 정의된 중쇄; 그리고 (ii) 서열 번호 15, 18, 21, 23과 25로 구성된 군에서 선택되는 서열에 의해 정의된 경쇄를 포함한다. 더욱 특정한 구체예에서, 참조물 항체는 아래 서열 쌍 중에서 한 가지에 의해 정의된 중쇄와 경쇄를 포함한다: (i) 서열 번호 32와 서열 번호 15; (ii) 서열 번호 34와 서열 번호 18; (iii) 서열 번호 35와 서열 번호 21; (iv) 서열 번호 37과 서열 번호 23; 그리고 (v) 서열 번호 39와 서열 번호 25. 이와 같은 한 가지 구체예에서, 참조물 항체는 서열 번호 32를 포함하는 중쇄 및 서열 번호 15를 포함하는 경쇄를 포함한다. 다른 이와 같은 구체예에서, 참조물 항체는 서열 번호 34를 포함하는 중쇄 및 서열 번호 18을 포함하는 경쇄를 포함한다. 다른 이와 같은 구체예에서, 참조물 항체는 서열 번호 35를 포함하는 중쇄 및 서열 번호 21을 포함하는 경쇄를 포함한다. 다른 이와 같은 구체예에서, 참조물 항체는 서열 번호 37을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 23을 포함하는 경쇄를 포함한다. 다른 이와 같은 구체예에서, 참조물 항체는 서열 번호 39를 포함하는 중쇄 및 서열 번호 25를 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0024] 일정한 구체예에서, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원-결합 단백질은 또한, 예로써 100 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 1,000 또는 그 이상, 2,500 또는 그 이상, 5,000 또는 그 이상, 또는 10,000 또는 그 이상의 선별성 비율로, 인간 CGRP 수용체를 선별적으로 저해하고, 그리고 이런 선별성은 예로써, 하기 실시예에서 기술된 바와 같은 cAMP 분석법을 이용하여 결정될 수 있다. 관련된 구체예에서, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 1$   $\mu$ M,  $\leq 100$  nM,  $\leq 10$  nM, 또는  $\leq 5$  nM로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합한다. 관련된 구체예에서, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원-결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된 <sup>125</sup>I-CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100$  nM,  $\leq 10$  nM,  $\leq 1$  nM,  $\leq 0.5$  nM 또는  $\leq 0.1$  nM의  $K_i$ 를 갖는다.

[0025] 임의의 전술한 구체예에서, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 단일 클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 (가령, 완전한 인간) 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중-특이적 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편일 수 있다. 게다가, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, 그리고 Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, 디아바디 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다; 그리고, 예로써 인간 단일클론 항체, 예를 들면, IgG1-, IgG2-, IgG3-, 또는 IgG4-유형 항체일 수 있다. 일정한 구체예에서, 인간 CGRP R에의 결합에 대하여 경쟁하는 분리된 항원 결합 단백질은 중화 항원 결합 단백질일 수 있다.

[0026] 일정한 예시적인 측면에서, 기술된 분리된 항원-결합 단백질, 예를 들면, 분리된 항체 또는 이들의 단편은 (A) (i) 서열 번호 134를 갖는 CDRH1; (ii) 서열 번호 135를 갖는 CDRH2; (iii) 서열 번호 136을 갖는 CDRH3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 4개 이하의 아미노산인 하나 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRH로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDRH); (B) (i) 서열 번호 107, 111과 118로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 108, 112와 119로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 109, 113과 120으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 4개 이하의 아미노산인 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 경쇄 상보성 결정 영역 (CDRL); 또는 (C) (A)의 하나 이상의 중쇄 CDRH 및 (B)의 하나 이상의 경쇄 CDRL을 포함한다.

[0027] 일부 구체예에서, CDRH는 (i) 서열 번호 131을 갖는 CDRH1; (ii) 서열 번호 132를 갖는 CDRH2; (iii) 서열 번



호 133을 갖는 CDRH3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 3개 이하의 아미노산인 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRH로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 관련된 구체예에서, CDRH는 (i) 서열 번호 76, 88, 100, 121, 125와 128로 구성된 군에서 선택되는 CDRH1; (ii) 서열 번호 89, 101, 122, 124, 126, 그리고 129로 구성된 군에서 선택되는 CDRH2; (iii) 서열 번호 78, 90, 102, 123, 127, 그리고 130으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 2개 이하의 아미노산인 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRH로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 다른 관련된 구체예에서, CDRH는 (i) 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH1; (ii) 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129로 구성된 군에서 선택되는 CDRH2; (iii) 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고 123으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 2개 이하의 아미노산인 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 일부 구체예에서, CDRL은 (i) 서열 번호 107, 111과 115로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 108, 112와 116으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 109, 113과 117로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 선택적으로 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입은 CDRL에 대해 집합적으로 총계가 3개 이하의 아미노산이다. 일부 구체예에서, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입은 CDRL에 대해 집합적으로 총계가 2개 이하의 아미노산이다. 관련된 구체예에서, CDRL은 (i) 서열 번호 42, 45, 51, 57, 62, 69, 103, 그리고 110으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 43, 52, 55, 58, 63, 70, 104, 108, 그리고 114로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 44, 47, 53, 56, 59, 64, 105, 그리고 106으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 선택적으로 (iv) 집합적으로 총계가 2개 이하의 아미노산인 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 추가의 관련된 구체예에서, CDRL은 (i) 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 선택적으로 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 더욱 선택된다. 한 구체예에서, 아미노산 치환, 결실 또는 삽입의 총수는 CDR에 대해 2개 이하의 아미노산이다. 다른 구체예에서, 아미노산 치환은 보존성 치환이다.

[0028]

다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 임의의 전술한 (A)의 적어도 1개 또는 2개의 CDRH 및 임의의 전술한 (B)의 적어도 1개 또는 2개의 CDRL을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 임의의 전술한 (A)의 적어도 3개의 CDRH (여기서 이들 3개의 CDRH에는 CDRH1, CDRH2와 CDRH3이 포함된다), 그리고 (ii) 임의의 전술한 (B)의 3개의 CDRL (여기서 이들 3개의 CDRL에는 CDRL1, CDRL2와 CDRL3이 포함된다)을 포함한다. 추가의 구체예에서, 앞서 기술된 분리된 항원 결합 단백질은 적어도 하나의 CDRH를 포함하는 첫 번째 아미노산 서열 및 적어도 하나의 CDRL을 포함하는 두 번째 아미노산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 첫 번째와 두 번째 아미노산 서열은 서로에 공유 결합된다.

[0029]

다른 측면에서, 분리된 항원-결합 단백질은 CDRH1, CDRH2와 CDRH3을 포함한다. 한 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 73을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 74를 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 75를 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 76을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 77을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 78을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 79를 포함하고, CDRH2는 서열 번호 80을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 81을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 82를 포함하고, CDRH2는 서열 번호 83을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 84를 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 85를 포함하고, CDRH2는 서열 번호 86을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 87을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 88를 포함하고, CDRH2는 서열 번호 89를 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 90을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 76을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 91을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 78을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 92를 포함하고, CDRH2는 서열 번호 93을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 94를 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 76을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 95를 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 78을 포함한다. 다른 구체예에서, CDRH1은 서열 번호 73을 포함하고,



를 포함한다. 다른 구체예에서, CDRL1은 서열 번호 69를 포함하고, CDRL2는 서열 번호 70을 포함하고, CDRL3은 서열 번호 71을 포함하고, CDRH1은 서열 번호 100을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 101을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 102를 포함한다. 다른 구체예에서, CDRL1은 서열 번호 69를 포함하고, CDRL2는 서열 번호 70을 포함하고, CDRL3은 서열 번호 72를 포함하고, CDRH1은 서열 번호 100을 포함하고, CDRH2는 서열 번호 101을 포함하고, 그리고 CDRH3은 서열 번호 102를 포함한다.

[0032] 임의의 전술한 서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 (가령, 완전한 인간) 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중-특이적 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편일 수 있다. 게다가, 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, 그리고 Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 단일클론 항체일 수 있고, 그리고 예로써, IgG1-, IgG2-, IgG3-, 또는 IgG4-유형 항체일 수 있다. 게다가, 분리된 항원 결합 단백질은 중화 항원 결합 단백질일 수 있다.

[0033] 임의의 전술한 서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 인간 CRLR과 인간 RAMP1 둘 모두에 특이적으로 결합하고, 그리고 AM1, AM2 또는 인간 아밀린 수용체 (가령, AMY1)에 특이적으로 결합하지 않는다, 가령, 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 1 \mu M$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 5 \text{ nM}$ 로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 전술한 서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 100 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 1,000 또는 그 이상, 2,500 또는 그 이상, 5,000 또는 그 이상, 또는 10,000 또는 그 이상의 선별성 비율로, 인간 AM1, AM2 또는 AMY1 수용체에 비하여 인간 CGRP R을 선별적으로 저해할 수 있고, 여기서 선별적인 저해의 정도는 예로써, 하기 실시예에서 기술된 cAMP 분석을 이용한 임의의 적절한 방법으로 결정될 수 있다. 임의의 전술한 서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된 <sup>125</sup>I-CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.5 \text{ nM}$  또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 K<sub>i</sub>를 가질 수 있다.

[0034] 다른 일단의 구체예에는 하기에 기술된 공통 서열을 갖는 하나 또는 조합의 CDR을 포함하고, 그리고 선택적으로, 인간 CGRP R에 결합하는 분리된 항원-결합 단백질이 포함된다. 이들 공통 서열은 계통발생학적으로 관련된 CDR 서열로부터 유래된다. 한 측면에서, 다양한 그룹으로부터의 CDR이 혼합되고, 그리고 인간 CGRP R에 결합하는 임의의 특정 분리된 항원-결합 단백질에서 정합될 수 있다. 다른 측면에서, 항원 결합 단백질은 항체 클론의 동일한 계통발생학적으로-관련된 그룹으로부터 유래되는 중쇄와 경쇄 CDR을 포함한다. 예시적인 CDR 공통 서열은 아래와 같다:

[0035] K1 공통

[0036] CDR1 RASQGIRX<sub>1</sub>DLG (서열 번호 103), 여기서 X<sub>1</sub>은 N과 K로 구성된 군에서 선택된다.

[0037] CDR2 X<sub>1</sub>ASSLQS (서열 번호 104), 여기서 X<sub>1</sub>은 A와 G로 구성된 군에서 선택된다.

[0038] CDR3 LQYNX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>PWT (서열 번호 105), 여기서 X<sub>1</sub>은 I와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>2</sub>는 Y와 F로 구성된 군에서 선택된다.

[0039] K4 공통

[0040] CDR3 QQYGNLSX<sub>1</sub>R (서열 번호 106), 여기서 X<sub>1</sub>은 S와 C로 구성된 군에서 선택된다.

[0041] K1.4 공통

[0042] CDR1 RASQX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GX<sub>5</sub>LX<sub>6</sub> (서열 번호 107), 여기서 X<sub>1</sub>은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 V와 I로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 S와 R로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 S, N과 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 Y와 D로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>6</sub>은 T와 G로 구성된 군에서 선택된다.

[0043] CDR2 X<sub>1</sub>ASSX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub> (서열 번호 108), 여기서 X<sub>1</sub>은 G와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 R과 L로 구성된 군에서

선택되고,  $X_3$ 은 A와 Q로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_4$ 는 T와 S로 구성된 군에서 선택된다.

- [0044] CDR3  $X_1QYX_2X_3X_4X_5X_6X_7$  (서열 번호 109), 여기서  $X_1$ 은 Q와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 G와 N으로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 N과 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S, Y와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 L과 P로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 C, W와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_7$ 은 R과 T로 구성된 군에서 선택된다.
- [0045] K3 공통
- [0046] CDR1  $KSSQSLHXSX_1GX_2X_3YLY$  (서열 번호 110), 여기서  $X_1$ 은 D와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 R과 K로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 N과 T로 구성된 군에서 선택된다.
- [0047] K2,3 공통
- [0048] CDR1  $X_1SSQSLHXSX_2GX_3X_4YLY$  (서열 번호 111), 여기서  $X_1$ 은 R과 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 F, D와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 Y, R과 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 N과 T로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_5$ 는 D와 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0049] CDR2  $X_1X_2SNRX_3S$  (서열 번호 112), 여기서  $X_1$ 은 L과 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 G와 V로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 A와 F로 구성된 군에서 선택된다.
- [0050] CDR3  $MQX_1X_2X_3X_4PX_5T$  (서열 번호 113), 여기서  $X_1$ 은 A와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 L과 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 Q와 P로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 T와 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_5$ 는 F와 L로 구성된 군에서 선택된다.
- [0051] Lm3 공통
- [0052] CDR2  $RX_1NQRPS$  (서열 번호 114), 여기서  $X_1$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0053] Lm1,2,3 공통
- [0054] CDR1  $SGSSSNIGX_1NX_2VX_3$  (서열 번호 115), 여기서  $X_1$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 Y와 T로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 S, N과 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0055] CDR2  $X_1X_2NX_3RPS$  (서열 번호 116), 여기서  $X_1$ 은 D, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 N과 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 K와 Q로 구성된 군에서 선택된다.
- [0056] CDR3  $X_1X_2X_3DX_4X_5LX_6X_7VV$  (서열 번호 117), 여기서  $X_1$ 은 G와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 T와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 R과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S와 N으로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_7$ 은 A와 G로 구성된 군에서 선택된다.
- [0057] LmA11 공통
- [0058] CDR1  $X_1GX_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$  (서열 번호 118), 여기서  $X_1$ 은 S와 Q로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S이고,  $X_3$ 은 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, N이고,  $X_5$ 는 I와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 G와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 N과 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 Y와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 V와 A로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{11}$ 은 S, N과 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0059] CDR2  $X_1X_2NX_3RPS$  (서열 번호 119), 여기서  $X_1$ 은 D, G, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 N, K와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 K, N과 Q로 구성된 군에서 선택된다.
- [0060] CDR3  $X_1X_2X_3DX_4X_5X_6X_7X_8X_9V$  (서열 번호 120), 여기서  $X_1$ 은 G, N과 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 T, S와 A로



구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 R과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 L과 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 S, Y와 N으로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 A, H와 G로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_9$ 는 V와 L로 구성된 군에서 선택된다.

[0061] HC1 공통

[0062] CDR1  $X_1YYMX_2$  (서열 번호 121), 여기서  $X_1$ 은 G와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 H와 Y로 구성된 군에서 선택된다.

[0063] CDR2  $WIX_1PNSGGTNYAQKFQG$  (서열 번호 122), 여기서  $X_1$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.

[0064] CDR3  $X_1X_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8GX_9X_{10}X_{11}X_{12}YYX_{13}GMDV$  (서열 번호 123), 여기서  $X_1$ 은 D와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 Q와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 M과 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 I와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 I와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 M과 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, L이고,  $X_8$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, R이고,  $X_9$ 는 V와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 P와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 P와 H로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{13}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이다.

[0065] HC2 공통

[0066] CDR2  $RIKSX_1TDGGTTDYX_2APVKG$  (서열 번호 124), 여기서  $X_1$ 은 K와 T로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_2$ 는 T와 A로 구성된 군에서 선택된다.

[0067] HC3 공통

[0068] CDR1  $X_1YX_2MX_3$  (서열 번호 125), 여기서  $X_1$ 은 T와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 S와 A로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.

[0069] CDR2  $X_1ISX_2SX_3X_4X_5X_6YYADSVKG$  (서열 번호 126), 여기서  $X_1$ 은 S와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y와 R로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_6$ 은 R과 T로 구성된 군에서 선택된다.

[0070] CDR3  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7PYSX_8X_9WYDYYYGMDV$  (서열 번호 127), 여기서  $X_1$ 은 E와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 G와 Q로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 V와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 G와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S이고,  $X_8$ 은 I와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_9$ 는 S와 G로 구성된 군에서 선택된다.

[0071] HC4 공통

[0072] CDR1  $SX_1GMH$  (서열 번호 128), 여기서  $X_1$ 은 F와 Y로 구성된 군에서 선택된다.

[0073] CDR2  $VISX_1DGSX_2KYX_3X_4DSVKG$  (서열 번호 129), 여기서  $X_1$ 은 F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 I와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S와 Y로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_4$ 는 V와 A로 구성된 군에서 선택된다.

[0074] CDR3  $X_1RX_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8YYX_9X_{10}X_{11}YYGX_{12}X_{13}V$  (서열 번호 130), 여기서  $X_1$ 은 D와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 L과 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 N과 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 Y와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 D와 M으로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 S와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 G와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 H와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{11}$ 은 K와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{13}$ 은 A와 D로 구성된 군에서 선택된다.



- [0075] HCA 공통
- [0076] CDR1  $X_1X_2X_3MX_4$  (서열 번호 131), 여기서  $X_1$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 A, Y와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W, A와 G로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_4$ 는 S와 H로 구성된 군에서 선택된다.
- [0077] CDR2  $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6GX_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}VKG$  (서열 번호 132), 여기서  $X_1$ 은 R, A와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 K, S와 W로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S, G, F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, K와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, T이고,  $X_6$ 은 D와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 T, R, I, N과 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 T와 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 D와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 Y와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 T, A와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 A와 D로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{14}$ 는 P와 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0078] CDR3  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}GX_{18}X_{19}V$  (서열 번호 133), 여기서  $X_1$ 은 D, A와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 R, Q와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 T, R, L, G와 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 G, E, N, I와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y, V와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S, G, Y, A와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 I, P, D, A와 M으로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, W, S와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 S, G와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 S, G, L과 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, W와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 Y와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{14}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{15}$ 는 Y, K와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{16}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{17}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{18}$ 은 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{19}$ 는 D와 A로 구성된 군에서 선택된다.
- [0079] HCB 공통
- [0080] CDR1  $X_1X_2X_3X_4X_5$  (서열 번호 134), 여기서  $X_1$ 은 N, G, D, S와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 A, F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W, Y, A와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_5$ 는 S와 H로 구성된 군에서 선택된다.
- [0081] CDR2  $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}G$  (서열 번호 135), 여기서  $X_1$ 은 R, W, A, V, S와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 K, N, S, W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S, P, G, F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, K, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, T와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 D, N, H, S와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 T, G, R, I, N, H와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 T, K, R과 P로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 D, N, Y와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 Y와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 T, A와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{14}$ 는 A, Q와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{15}$ 는 P, K와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{16}$ 은 V와 F로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{17}$ 은 K와 Q로 구성된 군에서 선택된다.
- [0082] CDR3  $X_1X_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}GX_{17}X_{18}V$  (서열 번호 136), 여기서  $X_1$ 은 D, G, A와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 R, G와 Q로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 T, M, Y, R, L, G와 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 G, S, E, N, I와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y, I, G, V와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S, I, Y, G, A와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 I, M, A, P와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S, L과 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면,

W, R, S와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 S, G와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 S, V, L, G와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, F, Y와 W로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 Y, P, S와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{14}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y, P, D와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{15}$ 는 Y, K와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{16}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{17}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{18}$ 은 M과 L로 구성된 군에서 선택된다.

[0083] 임의의 전술한 공통 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, AVIMER 폴리펩티드, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 (가령, 완전한 인간) 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중-특이적 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편일 수 있다. 게다가, 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, 그리고 Fab' 단편,  $F(ab')_2$  단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 단일클론 항체일 수 있고, 그리고 예로써, IgG1-, IgG2-, IgG3-, 또는 IgG4-유형 항체일 수 있다. 게다가, 분리된 항원 결합 단백질은 중화 항원 결합 단백질일 수 있다.

[0084] 임의의 전술한 공통 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 인간 CRLR과 인간 RAMP1 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있고 AM1, AM2 또는 인간 아밀린 수용체 (가령, AMY1)에 특이적으로 결합하지 않을 수 있다, 가령, 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 1 \mu M$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 5 \text{ nM}$ 으로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 전술한 공통 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 100 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 1,000 또는 그 이상, 2,500 또는 그 이상, 5,000 또는 그 이상, 또는 10,000 또는 그 이상의 선별성 비율로, 인간 AM1, AM2 또는 AMY1 수용체에 비하여 인간 CGRP R을 선별적으로 저해할 수 있고, 여기서 선별적인 저해의 정도는 예로써, 하기 실시예에서 기술된 cAMP 분석을 이용한 임의의 적절한 방법으로 결정될 수 있다. 임의의 전술한 공통 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된  $^{125}\text{I}$ -CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.5 \text{ nM}$  또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의  $K_i$ 를 가질 수 있다.

[0085] 기술된 분리된 항원-결합 단백질 중에서 일부는 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 서열을 포함한다. 기술된 분리된 항원-결합 단백질 중에서 일부는 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ ) 서열을 포함한다. 기술된 분리된 항원-결합 단백질 중에서 일부는 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는  $V_H$  서열, 그리고 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는  $V_L$ 를 포함한다. 일부 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 (ii) (i)에 의해 정의된 바와 같고 하나 이상 (가령, 5개, 10개, 15개 또는 20개)의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ); (B) (iii) 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 (iv) (iii)에 의해 정의된 바와 같고 하나 이상 (가령, 5개, 10개, 15개 또는 20개)의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 서열을 포함하는  $V_L$ ; 또는 (C) (A)의  $V_H$  및 (B)의  $V_L$ 를 포함한다. 일부 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ ) 및 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는  $V_L$ 를 포함한다.

[0086] 한 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 158, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ )을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 159, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열

[illegible]

[0087] 한 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 137, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 ( $V_L$ )을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 138, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 139, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 140, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다.

노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 141, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 142, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 143, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 144, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 145, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 146, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 147, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 148, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 149, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 150, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 151, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 152, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (i) 서열 번호 153, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는  $V_L$ 을 포함한다.

[0088] 임의의 전술한  $V_L$ 과  $V_H$  서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 (가령, 완전한 인간) 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중-특이적 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편일 수 있다. 게다가, 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, 그리고 Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 단일클론 항체일 수 있고, 그리고 예로써, IgG1-, IgG2-, IgG3-, 또는 IgG4-유형 항체일 수 있다. 게다가,



분리된 항원 결합 단백질은 중화 항원 결합 단백질일 수 있다.

[0089] 임의의 전술한  $V_L$ 과  $V_H$  서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 인간 CRLR과 인간 RAMP1 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있고 AM1, AM2 또는 인간 아밀린 수용체 (가령, AMY1)에 특이적으로 결합하지 않을 수 있다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 1 \mu M$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 5 \text{ nM}$ 으로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 전술한  $V_L$ 과  $V_H$  서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 100 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 1,000 또는 그 이상, 2,500 또는 그 이상, 5,000 또는 그 이상, 또는 10,000 또는 그 이상의 선별성 비율로, 인간 AM1, AM2 또는 AMY1 수용체에 비하여 인간 CGRP R을 선별적으로 저해할 수 있고, 여기서 선별적인 저해의 정도는 예로써, 하기 실시예에서 기술된 cAMP 분석을 이용한 임의의 적절한 방법으로 결정될 수 있다. 임의의 전술한  $V_L$ 과  $V_H$  서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된  $^{125}\text{I}$ -CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.5 \text{ nM}$  또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의  $K_i$ 를 가질 수 있다.

[0090] 한 측면에서, 분리된 항원-결합 단백질은 서열 번호 29-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다. 기술된 분리된 항원-결합 단백질 중에서 일부는 서열 번호 12-28로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열을 포함한다. 분리된 항원-결합 단백질 중에서 일부는 서열 번호 29-41로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열, 그리고 서열 번호 12-28로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 29-41로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 (ii) (i)에 의해 정의된 바와 같고 하나 이상 (가령, 5개, 10개, 15개 또는 20개)의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 서열을 포함하는 중쇄; (B) (iii) 서열 번호 12-28로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 (iv) (iii)에 의해 정의된 바와 같고 하나 이상 (가령, 5개, 10개, 15개 또는 20개)의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (C) (A)의 중쇄 및 (B)의 경쇄를 포함한다. 일부 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 서열 번호 29-41로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 12-28로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0091] 한 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 29, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 12, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0092] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 30, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 13, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0093] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 31, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 14, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0094] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 32, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도





- [0102] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 37, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 23, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0103] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 38, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 23, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0104] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 33, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 24, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0105] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 39, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 25, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0106] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 40, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 26, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0107] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 41, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 27, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0108] 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 41, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 그리고 (B) (i) 서열 번호 28, (ii) (i)에 의해 정의된 서열에 적어도 90% 또는 95% 동일한 서열, 그리고 (iii) 최대 10개의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 보유하는 (i)에 의해 정의된 바와 같은 서열로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0109] 임의의 전술한 경쇄와 중쇄 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 특정된 중쇄 및/또는 경쇄 서열을 포함할 수 있지만 상이한 신호 펩티드를 보유하거나, 또는 신호 펩티드가 존재하지 않는다. 임의의 전술한 경쇄와 중쇄 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 (가령, 완전한 인간) 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중-특이적 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편일 수 있다. 게다가, 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, 그리고 Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단

편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다. 가령, 분리된 항원 결합 단백질은 인간 단일클론 항체일 수 있고, 그리고 예로써, IgG1-, IgG2-, IgG3-, 또는 IgG4-유형 항체일 수 있다. 게다가, 분리된 항원 결합 단백질은 중화 항원 결합 단백질일 수 있다.

[0110] 임의의 전술한 경쇄와 중쇄 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 인간 CRLR과 인간 RAMP1 둘 모두에 특이적으로 결합할 수 있고 AM1, AM2 또는 인간 아밀린 수용체 (가령, AMY1)에 특이적으로 결합하지 않을 수 있다, 가령, 분리된 항원 결합 단백질은, FACS 결합 분석법을 이용하여 결정되고, 그리고 예로써, Rathanaswami, *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 334 (2005) 1004-1013에서 기술된 방법을 이용하여 분석된 바와 같이,  $K_D \leq 1 \mu M$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ , 또는  $\leq 5 \text{ nM}$ 으로 인간 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 전술한 경쇄와 중쇄 서열 정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 예로써, 100 또는 그 이상, 250 또는 그 이상, 500 또는 그 이상, 750 또는 그 이상, 1,000 또는 그 이상, 2,500 또는 그 이상, 5,000 또는 그 이상, 또는 10,000 또는 그 이상의 선별성 비율로, 인간 AM1, AM2 또는 AMY1 수용체에 비하여 인간 CGRP R을 선별적으로 저해할 수 있고, 여기서 선별적인 저해의 정도는 예로써, 하기 실시예에서 기술된 cAMP 분석을 이용하여 임의의 적절한 방법으로 결정될 수 있다. 임의의 전술한 경쇄와 중쇄 서열-정의된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 인간 CGRP R을 발현하는 세포의 막에 대한 방사성표지된 <sup>125</sup>I-CGRP 결합 경쟁 분석법, 예를 들면, 본 명세서 실시예 5에서 기술된 분석법에서  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.5 \text{ nM}$  또는  $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의  $K_i$ 를 가질 수 있다.

[0111] 다른 측면에서, 앞서 요약된 임의의 CGRP R 항원-결합 단백질을 인코딩하는 분리된 핵산 폴리뉴클레오티드 역시 제시된다. 한 구체예에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209와 210으로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 224-258로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 엄격한 혼성화 조건 하에, 서열 번호 224-258로 구성된 군에서 선택되는 서열과 혼성화될 수 있는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 224-258로 구성된 군에서 선택되는 서열에 대략 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 그 이상 동일한 서열을 포함한다. 일부 경우에, 분리된 핵산 분자는 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다. 관련된 구체예에서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터 내로 통합된다.

[0112] 또한, 앞서 기술된 바와 같은 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 세포주가 제시된다. 관련된 측면에서, 앞서 기술된 CGRP R 항원-결합 단백질을 인코딩하는 전술한 분리된 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터, 그리고 이들 발현 벡터로 형질전환되거나 형질감염된 숙주 세포 역시 제시된다.

[0113] 다른 측면에서, 항원-결합 단백질을 제조하는 방법 역시 제시되고, 상기 방법은 이러한 항원-결합 단백질을 분비하는 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 제조하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 항원 결합 단백질은 가용성 CGRP 수용체를 포함하는 면역원을 이용하여 산출된다. 일부 구체예에서, 이런 가용성 CGRP 수용체는 인간 CRLR의 N-말단 세포의 도메인 (ECD) 및 인간 RAMP1의 ECD, 예를 들면, 본 명세서 실시예 1과 2에서 기술된 바와 같은 서열 번호 6을 포함하는 인간 CRLR의 ECD 및 서열 번호 8을 포함하는 RAMP1의 ECD를 공동-발현시키고 정제함으로써 획득된다.

[0114] 또 다른 측면에서, 앞서 요약된 항원-결합 단백질 중에서 적어도 한 가지 및 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이 제시된다. 한 구체예에서, 제약학적 조성물은 방사성동위원소, 방사성핵종, 독소, 또는 치료제 그룹과 화학치료제 그룹으로 구성된 군에서 선택되는 추가의 활성제를 포함할 수 있다.

[0115] 한 측면에서, 분리된 항원 결합 단백질은 환자에 투여될 때, 혈관확장을 저해하고/거나 신경성 염증을 감소시키는데 효과적이다. 한 구체예에서, 분리된 항원 결합 단백질은 두통, 예를 들면, 편두통의 빈도 및/또는 심각도를 감소시키는데 효과적이다. 가령, 항원 결합 단백질은 편두통의 단기 치료제로서, 및/또는 편두통 발생과 연관된 증상, 특히 통증 증상의 빈도 및/또는 심각도를 예방하거나 감소시키는 예방적 치료제로서 이용될 수 있다.

[0116] 다른 측면에서는 환자에서 CGRP R과 연관된 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 더욱 제시하고, 상기 방법은 앞서 요약된 적어도 하나의 분리된 항원-결합 단백질의 효과량을 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 질환은 두통, 예를 들면, 편두통 또는 군발성 두통 또는 기타 유형의 통증, 예를 들면, 만성 통증이다; 다른 구체예에서, 이는 당뇨병 (유형 II)이다; 다른 구체예에서, 이는 염증, 특히 신경성 염증이다; 다른 구체예에서, 이는 심혈관 질환이다; 다른 구체예에서, 이는 내독소혈증 및 패혈증과 연관된 혈류 장애 (hemodynamic

derangement)이다; 다른 구체예에서, 이는 혈관확장이다.

- [0117] 다른 측면에서, 환자에서 인간 CGRP R, 예를 들면, CGRP R의 세포외 부분의 CGRP의 결합을 저해하는 방법이 제시되고, 상기 방법은 본 명세서에서 제시된 및/또는 상기 요약된 적어도 하나의 항원-결합 단백질의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다.

### 발명의 효과

- [0118] 이들 및 기타 측면은 본 명세서에서 더욱 상세하게 기술될 것이다. 제시된 각 측면은 본 명세서에서 제공된 다양한 구체예를 포함할 수 있다. 이런 이유로, 한 가지 요소 또는 요소의 조합을 수반하는 이들 각 구체예는 기술된 각 측면 내에 포함될 수 있고, 그리고 상기 측면과 구체예의 이와 같은 모든 조합이 명백히 고려된다고 예상된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 그리고 이점은 아래의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0119] 도 1에서는 인간, 필리핀 원숭이와 쥐로부터 RAMP-1 서열의 정렬을 도시한다.
- 도 2에서는 인간, 필리핀 원숭이와 쥐로부터 CRLR 서열의 정렬을 도시한다.
- 도 3A와 3B에서는 카파 경쇄를 갖는 지정된 항-CGRP 수용체 항체 클론, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열로부터 경쇄 CDR의 계통발생학-기초된 서열 정렬을 도시한다.
- 도 4에서는 람다 경쇄를 갖는 지정된 항-CGRP 수용체 항체 클론, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열로부터 경쇄 CDR의 계통발생학-기초된 서열 정렬을 도시한다.
- 도 5A, 5B, 5C, 5D와 5E에서는 지정된 항-CGRP 수용체 항체 클론, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열로부터 중쇄 CDR의 계통발생학-기초된 서열 정렬을 도시한다.
- 도 5F에서는 본 명세서에서 제시된 예시적인 항-CGRP 수용체 항체 중쇄 CDR의 공통 서열을 도시한다.
- 도 6은 1092개 항-CGRP R 하이브리도마 상층액 (다이아몬드) 및 68개 음성 대조 상층액 (정사각형)에 의한 CGRP R에 표지된 리간드 결합의 저해 비율을 보여주는, 2회 실험으로부터 데이터의 플롯 (plot)이다.
- 도 7A-D에서는 3가지 지정된 항-CGRP R mAb에 대한, hCGRP 수용체 (도 7A), hAM1 (도 7B), hAM2 (도 7C)와 인간 아밀린 수용체 (도 7D)를 발현하는 세포로부터 예시적인 cAMP 분석 IC50 데이터를 도시한다.
- 도 8에서는 인간 CGRP 수용체에 mAb의 Ki를 결정하는데 이용될 수 있는 <sup>125</sup>I-CGRP 결합 데이터의 실례를 도시한다.
- 도 9A-D에서는 본 명세서에서 제시된 선택된 항체에 대한 Biacore 경쟁 데이터를 도시한다.
- 도 10에서는 mAb 12G8의 FACS Kd 결정을 도시한다.
- 도 11에서는 필리핀 원숭이, 인간, 인간 키메라, 쥐, 그리고 레스스 원숭이 RAMP1 서열의 정렬을 도시한다.
- 도 12A-B에서는 인간, 필리핀 원숭이, 레스스 원숭이, 쥐, 인간 키메라와 공통 CRLR 서열의 정렬을 도시한다.
- 도 13A-13C에서는 항-CGRP R 항체에 결합하는 상이한 키메라 CGRP 수용체의 대표적인 FACS 데이터를 도시한다.
- 도 14에서는 CGRP R 단독의 AspN 절단 (크로마토그램 A), 그리고 CGRP R 단일클론 항체 12G8을 보유하는 대조 시료의 절단 (크로마토그램 B)으로부터 유래된 펩티드 맵을 도시한다.
- 도 15에서는 상이한 농도의 CGRP R 중화 항체의 존재에서 CGRP R의 AspN 절단을 도시한다.
- 도 16에서는 상이한 농도의 CGRP R 중화 항체, 4E4의 존재에서 CGRP R의 AspN 절단을 도시한다.
- 도 17에서는 항체 32H7과 함께, 다양한 수용체 성분을 발현하는 세포의 면역조직화학 염색 강도를 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0120] 상세한 설명

- [0121] 본 명세서에서 섹션 헤드 (section heading)는 단순히 편성 목적을 위한 것으로, 기술된 요부 (subject matter)를 한정하는 것으로 간주되지 않는다.



- [0122] 달리 정의되지 않으면, 본 출원과 관련하여 이용된 과학 용어와 기술 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가질 것이다. 게다가, 본문에서 달리 규정되지 않으면, 단수 용어는 복수형을 포함하고, 그리고 복수 용어는 단수형을 포함할 것이다.
- [0123] 일반적으로, 본 명세서에서 제시된 세포와 조직 배양, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학, 그리고 단백질과 핵산 화학과 혼성화와 관련하여 이용되는 명명법, 그리고 이들 분야에서 기술은 당분야에 널리 공지되고 통상적으로 이용되는 것들이다. 본 출원의 방법과 기술은 일반적으로, 달리 지시되지 않으면 당분야에 널리 공지되고, 그리고 본 명세서 전반에서 인용되고 언급되는 다양한 포괄적 참고문헌과 더욱 특정적 참고문헌에서 기술된 바와 같은 전통적인 방법에 따라 수행된다 (참조: Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 그리고 Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), 이들은 본 발명에서 참조로서 편입됨). 효소 반응과 정제 기술은 당분야에서 통상적으로 달성되거나, 또는 본 명세서에서 제시된 바와 같이, 제조업체의 사용설명서에 따라 수행된다. 본 명세서에서 제시된 분석 화학, 합성 유기 화학, 그리고 의약과 제약 화학과 관련하여 이용된 전문용어, 그리고 이들 분야의 실험 절차와 기술은 당분야에 널리 공지되고 통상적으로 이용되는 것들이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 의약품 제조, 제제화 (formulation)와 전달, 그리고 환자의 치료에 표준 기술이 이용될 수 있다.
- [0124] 본 발명은 본 명세서에서 제시된 특정 방법, 프로토콜, 시약 등에 한정되지 않고, 따라서 변할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 이용된 전문용어는 단순히 특정 구체예를 기술하기 위한 것으로, 특허청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0125] 작업 실시예를 제외하고, 또는 달리 지시되는 경우에, 본 명세서에서 이용된 성분 또는 반응 조건의 양을 표시하는 모든 숫자는 모든 경우에, 용어 "대략"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 비율과 관련하여 이용될 때 용어 "대략"은  $\pm 1\%$ 를 의미한다.
- [0126] 정의
- [0127] 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 단일-가닥과 이중-가닥 뉴클레오티드 중합체 둘 모두를 포함한다. 폴리뉴클레오티드를 구성하는 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시리보뉴클레오티드, 또는 뉴클레오티드의 어느 한쪽 유형의 변형된 형태일 수 있다. 상기 변형에는 염기 변형, 예를 들면, 브로모우리딘과 이노신 유도체, 리보오스 변형, 예를 들면, 2',3'-디데옥시리보오스, 그리고 뉴클레오티드간 연쇄 변형, 예를 들면, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐라테이트와 포스포로아미테이트가 포함된다.
- [0128] 용어 "올리고뉴클레오티드"는 20개 또는 그 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 일부 구체예에서, 올리고뉴클레오티드는 10개 내지 60개 염기 길이를 갖는다. 다른 구체예에서, 올리고뉴클레오티드는 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 또는 20개 내지 40개 뉴클레오티드 길이를 갖는다. 올리고뉴클레오티드는 예로써, 돌연변이 유전자의 작제에 이용되는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 검출 분석법을 위한, 방사성라벨, 형광 라벨, 합텐 또는 항원성 라벨을 비롯한 라벨을 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 예로써, PCR 프라이머, 클로닝 프라이머 또는 혼성화 프로브로서 이용될 수 있다.
- [0129] "분리된 핵산 분자"는 이러한 분리된 폴리뉴클레오티드가 자연에서 관찰되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 결합되지 않거나, 또는 이러한 분리된 폴리뉴클레오티드가 자연에서 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드에 연결되는 게놈, mRNA, cDNA, 또는 합성 기원의 DNA 또는 RNA, 또는 이들의 일부 조합을 의미한다. 본 명세서에서, 특정 뉴클레오티드 서열을 "포함하는 핵산 분자"는 본래 염색체를 포함하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 특정 핵산 서열을 "포함하는" 분리된 핵산 분자는 특정 서열 이외에, 최대 10개 또는 심지어 최대 20개의 다른 단백질 또는 이의 일부분에 대한 코딩 서열을 포함하거나, 또는 인용된 핵산 서열의 코딩 영역의 발현을 제어하는 작동가능하게 연결된 조절 서열을 포함하거나, 및/또는 벡터 서열을 포함할 수 있다.
- [0130] 달리 명시되지 않으면, 본 명세서에서 제시된 임의의 단일-가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼손 단부는 5' 단부이다; 이중-가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 왼손 방향은 5' 방향으로 지칭된다. 미성숙 RNA 전사체의 5'에서 3' 부가의 방향은 전사 방향으로 지칭된다; RNA 전사체의 5' 단부에 5'인, 상기 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥 상에서 서열 영역은 "상류 서열"로 지칭된다: RNA 전사체의 3' 단부에 3'인, 상기 RNA 전사체와 동일



한 서열을 갖는 DNA 가닥 상에서 서열 영역은 "하류 서열"로 지칭된다.

- [0131] 용어 "제어 서열"은 결합되는 코딩 서열의 발현과 가공에 영향을 줄 수 있는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 이런 제어 서열의 성질은 숙주 생물체에 좌우될 수 있다. 특정 구체예에서, 원핵생물에 대한 제어 서열은 프로모터, 리보솜 결합 부위, 그리고 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 가령, 진핵생물에 대한 제어 서열은 전사 인자에 대한 하나 또는 복수의 인식 부위를 포함하는 프로모터, 전사 인핸서 서열, 그리고 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. "제어 서열"은 리더 서열 및/또는 융합 상대 서열을 포함할 수 있다.
- [0132] 용어 "벡터"는 단백질 코딩 정보를 숙주 세포 내로 이동시키는데 이용되는 임의의 분자 또는 실체 (가령, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)를 의미한다.
- [0133] 용어 "발현 벡터" 또는 "발현 구조체"는 숙주 세포의 형질전환에 적합하고, 그리고 작동가능하게 연결된 하나 이상의 이종기원 코딩 영역의 발현을 주동하고 및/또는 제어하는 (숙주 세포와 협력하여) 핵산 서열을 보유하는 벡터를 지칭한다. 발현 구조체에는 전사와 번역에 영향을 주거나 이들을 제어하고, 그리고 인트론이 존재하면, 작동가능하게 연결된 코딩 영역의 RNA 절단점합 (splicing)에 영향을 주는 서열이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0134] 본 명세서에서, "작동가능하게 연결된"은 상기 용어가 적용되는 성분들이 적절한 조건 하에 그들의 고유한 기능을 수행할 수 있도록 하는 관계에 있음을 의미한다. 가령, 단백질 코딩 서열에 "작동가능하게 연결된" 벡터 내에 제어 서열은 단백질 코딩 서열의 발현이 상기 제어 서열의 전사 활성화와 양립하는 조건 하에 달성되도록 상기 단백질 코딩 서열에 결합된다.
- [0135] 용어 "숙주 세포"는 핵산 서열로 형질전환되었거나, 또는 형질전환될 수 있고, 따라서 목적 유전자를 발현하는 세포를 의미한다. 상기 용어는 자손이 형태 또는 유전적 구성에서 최초 부모 세포에 동일한 지에 상관없이, 목적 유전자가 존재하기만 하면 부모 세포의 자손을 포함한다.
- [0136] 용어 "형질도입"은 통상적으로 박테리오파지에 의한, 한쪽 세균에서 다른 세균으로 유전자의 이동을 의미한다. "형질도입"은 또한, 복제 결합성 레트로바이러스에 의한 진핵 세포 서열의 획득과 이동을 지칭한다.
- [0137] 용어 "형질감염"은 세포에 의한 외래 또는 외인성 DNA의 흡수를 의미하고, 그리고 세포는 외인성 DNA가 세포 막 내로 도입될 때 "형질감염된다." 다수의 형질감염 기술은 당분야에 널리 공지되어 있고 본 명세서에서 제시된다 (참조: Graham *et al.*, 1973, *Virology* 52:456; Sambrook *et al.*, 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, *supra*; Davis *et al.*, 1986, *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier; Chu *et al.*, 1981, *Gene* 13:197). 이런 기술은 하나 이상의 외인성 DNA 모이어티를 적절한 숙주 세포 내로 도입하는데 이용될 수 있다.
- [0138] 용어 "형질전환"은 세포의 유전적 특징에서 변화를 지칭하고, 그리고 세포는 새로운 DNA 또는 RNA를 보유하도록 변형될 때 형질전환된다. 가령, 세포는 형질감염, 형질도입, 또는 기타 기술을 통해 새로운 유전 물질을 도입함으로써 고유 상태에서부터 유전적으로 변형될 때 형질전환된다. 형질감염 또는 형질도입 이후에, 형질전환 DNA는 세포의 염색체 내로 물리적으로 통합함으로써 상기 세포의 DNA와 재조합되거나, 또는 복제 없이 에피솜 요소 (episomal element)로서 일시적으로 유지되거나, 또는 플라스미드로서 독립적으로 복제될 수 있다. 세포는 형질전환 DNA가 세포 분열과 함께 복제될 때, "안정적으로 형질전환된" 것으로 간주된다.
- [0139] 본 명세서에서, 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하는 동의어로서 이용된다. 상기 용어는 또한, 자연-발생 아미노산 중합체뿐만 아니라, 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연-발생 아미노산의 유사체 또는 모방체인 아미노산 중합체에도 적용된다. 상기 용어는 또한, 예로써 당단백질을 형성하기 위한 탄수화물 잔기의 부가에 의해 변형되거나, 또는 인산화된 아미노산 중합체를 포괄할 수 있다. 폴리펩티드와 단백질은 자연-발생 비-재조합 세포에 의해 생산될 수 있다; 또는 이들은 유전자-조작된 또는 재조합 세포에 의해 생산되고, 그리고 고유 단백질의 아미노산 서열을 갖는 분자, 또는 고유 서열의 하나 이상의 아미노산에서 결실, 부가 및/또는 치환을 갖는 분자를 포함한다. 용어 "폴리펩티드"와 "단백질"은 항원 결합 단백질, 예를 들면, CGRP R 항원-결합 단백질, CGRP R 결합 단백질, 항체, 또는 항원-결합 단백질의 하나 이상의 아미노산에서 결실, 부가 및/또는 치환을 갖는 서열을 특정하게 포함한다. 용어 "폴리펩티드 단편"은 전장 단백질과 비교하여 아미노-말단 결실, 카복실-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 이들 단편은 또한, 전장 단백질과 비교하여 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 일정한 구체예에서, 단편은 대략 5개 내지 500개 아미노산 길이를 갖는다. 가령, 단편은 적어도 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 또는 450개 아미노산 길이를 가질 수 있다. 유용한 폴리펩티드 단편에는 결합 도메인을 비롯한,

항체의 면역학적으로 기능적 단편이 포함된다. CGRP R-결합 항체의 경우에, 유용한 단편에는 CDR 영역, 중쇄 또는 경쇄의 가변 도메인, 항체 사슬의 일부분, 또는 2개의 CDR을 포함하는 이의 가변 도메인 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. "CGRP 수용체", 또는 "CGRP R"은 RAMP1과 CRLR을 포함하는 것으로 이해된다.

[0140] 용어 "분리된 단백질" (가령, 분리된 항원 결합 단백질), "분리된 폴리펩티드" 또는 "분리된 항체"는 목적 단백질, 폴리펩티드 또는 항체가 (1) 정상적으로 함께 관찰되는 적어도 일부의 다른 단백질이 존재하지 않거나, (2) 동일한 출처, 예를 들면, 동일한 종으로부터 다른 단백질이 본질적으로 존재하지 않거나, (3) 상이한 종으로부터 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연에서 결합되는 폴리뉴클레오타이드, 지질, 탄수화물, 또는 기타 물질의 적어도 대략 50%로부터 분리되거나, (5) 자연에서 결합되지 않는 폴리펩티드와 작동가능하게 결합되거나 (공유 또는 비-공유 상호작용에 의해), 또는 (6) 자연에서 발생하지 않는다는 것을 의미한다. 전형적으로, "분리된 단백질", "분리된 폴리펩티드" 또는 "분리된 항체"는 소정의 시료의 적어도 대략 5%, 적어도 대략 10%, 적어도 대략 25%, 또는 적어도 대략 50%를 구성한다. 게놈 DNA, cDNA, mRNA, 또는 합성 기원의 다른 RNA, 또는 이들의 임의의 조합이 이런 분리된 단백질을 인코딩할 수 있다. 바람직하게는, 분리된 단백질 폴리펩티드 또는 항체는 이의 치료적, 진단적, 예방적 연구 또는 다른 용도를 간섭하는 자연 환경에서 관찰되는 다른 단백질 또는 다른 폴리펩티드 또는 다른 오염물질이 실질적으로 존재하지 않는다.

[0141] 폴리펩티드 (가령, 항원 결합 단백질, 또는 항체)의 "변이체"는 다른 폴리펩티드 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 잔기가 아미노산 서열 내에서 삽입되고, 결실되고 및/또는 치환되는 아미노산 서열을 포함한다. 변이체에는 융합 단백질이 포함된다.

[0142] 폴리펩티드의 "유도체"는 예로써, 다른 화학적 모이어티에 접합 (conjugation)을 통해, 삽입, 결실, 또는 치환 변이체와 상이한 방식으로 화학적으로 변형된 폴리펩티드 (가령, 항원 결합 단백질, 또는 항체)이다.

[0143] 본 명세서 전반에서, 생물학적 물질, 예를 들면, 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포 등과 관련하여 용어 "자연-발생"은 자연에서 관찰되는 물질을 지칭한다.

[0144] 본 명세서에서, "항원 결합 단백질"은 특정 표적 항원, 예를 들면, CGRP R, 특히 영장류, 예를 들면, 인간 CGRP R에 특이적으로 결합하는 단백질을 의미한다. CGRP R 항원 결합 단백질은 인간 CGRP 수용체에 특이적으로 결합한다.

[0145] 항원 결합 단백질은 해리 상수 (dissociation constant,  $K_D$ )가  $\leq 10^{-6}$  M일 때, 표적에 "특이적으로 결합한다"라고 일컬어진다. 항체는  $K_D$ 가  $\leq 1 \times 10^{-8}$  M일 때, "높은 친화성"으로 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 한 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 5 \times 10^{-7}$ 로 CGRP R, 또는 인간 CGRP R에 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 1 \times 10^{-7}$ 로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 5 \times 10^{-8}$ 로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 1 \times 10^{-8}$ 로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ 로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 1 \times 10^{-9}$ 로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ 으로 결합할 것이다; 다른 구체예에서, 항체는  $K_D \leq 1 \times 10^{-10}$ 으로 결합할 것이다.

[0146] 항체, 이들의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질은 특정 수용체의 저해 분석에서 이러한 항체, 이들의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질의 IC50이 다른 "참조물" 수용체의 저해 분석에서 IC50보다 적어도 50-배 낮으면, 다른 수용체에 비하여 특정 수용체를 "선별적으로 저해한다." "선별성 비율"은 특정 수용체의 IC50으로 나뉘어진 참조물 수용체의 IC50이다. 항체, 이들의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질은 cAMP 분석, 예를 들면, 본 명세서 실시예 4에서 기술된 바와 같은 cAMP 저해 분석에서 이러한 항체, 이들의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질의 IC50이 인간 AM1, AM2 또는 아밀린 수용체 (가령, AMY1)의 저해 분석에서 동일한 항체, 이들의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 단백질의 IC50보다 적어도 50-배 낮으면, 인간 CGRP 수용체를 선별적으로 저해한다. 무제한적 실례로써, hCGRP R의 cAMP 분석에서 특정 항-CGRP R 항체의 IC50이 예로써, 0.1 nM 내지 20 nM이고, 그리고 hAM1, hAM2 또는 인간 AMY1 수용체의 cAMP 분석에서 동일한 항체의 IC50이 1000 nM 또는 그 이상이면, 상기 항체는 hCGRP 수용체를 선별적으로 저해한다. 특정 수용체를 선별적으로 저해하는 항원 결합 단백질은 또한, 상기 수용체에 대하여 중화 항원 결합 단백질인 것으로 이해된다.

[0147] "항원 결합 영역"은 특정 항원에 특이적으로 결합하는 단백질, 또는 단백질의 일부분을 의미한다. 가령, 항원과

상호작용하고 상기 항원에 대한 특이성과 친화성을 항원 결합 단백질에 공여하는 아미노산 잔기를 보유하는 항원 결합 단백질의 일부는 "항원 결합 영역"으로 지칭된다. 항원 결합 영역은 전형적으로, 하나 이상의 "상보성 결합 영역" ("CDR")을 포함한다. 일정한 항원 결합 영역은 또한, 하나 이상의 "골격" 영역을 포함한다. "CDR"은 항원 결합 특이성과 친화성의 원인이 되는 아미노산 서열이다, "골격" 영역은 이들 CDR의 적절한 배좌(conformation)를 유지하는데 도움을 주고 항원 결합 영역과 항원 사이에 결합을 촉진할 수 있다.

[0148] 일정한 측면에서, CGRP R 단백질, 또는 인간 CGRP R에 결합하는 재조합 항원 결합 단백질이 제시된다. 이러한 배경에서, "재조합 단백질"은 재조합 기술을 이용하여, 다시 말하면, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 재조합 핵산의 발현을 통하여 만들어진 단백질이다. 재조합 단백질의 생산을 위한 방법과 기술은 당분야에 널리 공지되어 있다.

[0149] 용어 "항체"는 임의의 아이소타입의 본래 면역글로불린, 또는 표적 항원에 특이적인 결합에 대하여 본래 항체와 경쟁할 수 있는 이들의 항원 결합 단편을 지칭하고, 그리고 예로써, 키메라, 인간화, 완전한 인간, 그리고 이중 특이적 항체를 포함한다. 따라서 "항체"는 일종의 항원 결합 단백질이다. 본래 항체는 일반적으로, 적어도 2개의 전장 중쇄와 2개의 전장 경쇄를 포함하지만, 일부 경우에 단지 중쇄만을 포함하는 카멜리드(camelid)에서 자연적으로 발생하는 항체와 같이 더욱 작은 사슬을 포함할 수도 있다. 항체는 단일 출처로부터 단독으로 유래되거나, 또는 "키메라"일 수 있다. 다시 말하면, 항체의 서로 다른 부분이 하기에 더욱 상세하게 기술된 바와 같이 2개의 상이한 항체로부터 유래될 수 있다. 항원 결합 단백질, 항체, 또는 결합 단편은 재조합 DNA 기술에 의해, 또는 본래 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 하이브리도마에서 생산될 수 있다. 달리 지시되지 않으면, 용어 "항체"는 2개의 전장 중쇄와 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체 이외에, 이들의 유도체, 변이체, 단편, 그리고 돌연변이를 포함하고, 이들의 실례는 하기에 기술된다.

[0150] 용어 "경쇄"는 결합 특이성을 공여할 만큼 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 경쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 경쇄는 가변 영역 도메인,  $V_L$ , 그리고 불변 영역 도메인,  $C_L$ 를 포함한다. 경쇄의 가변 영역 도메인은 상기 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재한다. 경쇄는 카파 사슬과 람다 사슬을 포함한다.

[0151] 용어 "중쇄"는 결합 특이성을 공여할 만큼 충분한 가변 영역 서열을 갖는 전장 중쇄 및 이의 단편을 포함한다. 전장 중쇄는 가변 영역 도메인,  $V_H$ , 그리고 3개의 불변 영역 도메인,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ , 그리고  $C_{H3}$ 을 포함한다.  $V_H$  도메인은 상기 폴리펩티드의 아미노-말단에 존재하고, 그리고  $C_H$  도메인은 카르복실-말단에 존재하고,  $C_{H3}$ 이 상기 폴리펩티드의 카르복시-말단에 가장 가깝게 위치한다. 중쇄는 IgG (IgG1, IgG2, IgG3과 IgG4 아류형 포함), IgA (IgA1과 IgA2 아류형 포함), IgM과 IgE를 비롯한 임의의 아이소타입일 수 있다.

[0152] 용어 "신호 서열", "리더 서열" 또는 "신호 펩티드"는 단백질의 수송을 주동하는 짧은 (3-60개 아미노산 길이) 펩티드 사슬을 지칭한다. 신호 펩티드는 또한, 표적화 신호, 신호 서열, 운반 펩티드, 또는 국지화 신호로 불린다. 일부 신호 펩티드는 단백질이 수송된 이후에 신호 펩티다아제(signal peptidase)에 의해 단백질로부터 제거되고, 따라서 단백질 (가령, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 항원 결합 단백질)의 생물학적 활성 형태는 절단된 더욱 짧은 형태이다. 따라서 항체가 특정한 확인된 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 경쇄를 갖는 것으로 특징되는 "중쇄...을 포함하는 항체", "경쇄...을 포함하는 항체"등과 같은 용어는 특정한 확인된 서열을 갖는 항체, 신호 서열이 다른 신호 서열로 대체되는 점을 제외하고 특정한 확인된 서열을 갖는 항체, 그리고 임의의 신호 서열이 없는 확인된 서열을 갖는 항체를 포함하는 것으로 이해된다.

[0153] 본 명세서에서, 항체 또는 면역글로불린 사슬 (중쇄 또는 경쇄)의 용어 "항원 결합 단편" (또는 단순히 "단편")은 전장 사슬 내에 존재하는 아미노산 중에서 적어도 일부가 부족하지만 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 일부분 (상기 부분이 어떻게 획득되거나 합성되는 지에 상관없이)을 포함한다. 이런 단편은 그들이 표적 항원에 특이적으로 결합하고, 그리고 소정의 에피토프에 특이적인 결합에 대하여 본래 항체를 비롯한 다른 항원 결합 단백질과 경쟁할 수 있다는 점에서 생물학적으로 활성성이다. 한 측면에서, 이런 단편은 전장 경쇄 또는 중쇄 내에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 유지할 것이고, 그리고 일부 구체예에서, 단일 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 이의 일부분을 포함할 것이다. 이들 생물학적 활성 단편은 재조합 DNA 기술에 의해 생산되거나, 또는 본래 항체를 비롯한 항원 결합 단백질의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 면역학적으로 기능적 면역글로불린 단편에는 Fab, Fab',  $F(ab')_2$ , Fv, 도메인 항체와 단일-사슬 항체가 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 그리고 이들은 인간, 생쥐, 쥐, 카멜리드 또는 토끼가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 포유동물 출처로부터 유래될 수 있다. 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질의 기능적 일부분, 예를 들면, 하나 이상의 CDR은 체내에서 특정 표적을 지향하거나, 이중기능적 치료 특성을 소유하거나, 또는 연장된 혈청 반감기를 갖는

치료제를 산출하기 위하여 두 번째 단백질 또는 소형 분자에 공유 결합될 수 있는 것으로 더욱 고려된다.

- [0154] "Fab 단편"은 1개의 경쇄, 그리고 1개의 중쇄의 C<sub>H</sub>1과 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다.
- [0155] "Fc" 영역은 항체의 C<sub>H</sub>1과 C<sub>H</sub>2 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 보유한다. 이들 2개의 중쇄 단편은 2개 또는 그 이상의 이황화 결합에 의해, 그리고 C<sub>H</sub>3 도메인의 소수성 상호작용에 의해 서로 묶여진다.
- [0156] "Fab' 단편"은 1개의 경쇄, 그리고 V<sub>H</sub> 도메인과 C<sub>H</sub>1 도메인 및 C<sub>H</sub>1과 C<sub>H</sub>2 도메인 사이에 영역을 보유하는 1개의 중쇄의 일부분을 보유하고, 따라서 2개의 Fab' 단편의 2개의 중쇄 사이에 사슬간 이황화 결합이 형성되어 F(ab')<sub>2</sub> 분자가 형성될 수 있다.
- [0157] "F(ab')<sub>2</sub> 단편"은 2개의 경쇄, 그리고 C<sub>H</sub>1과 C<sub>H</sub>2 도메인 사이에 불변 영역의 일부분을 보유하는 2개의 중쇄를 보유하고, 따라서 2개의 중쇄 사이에 사슬간 이황화 결합이 형성된다. 따라서 F(ab')<sub>2</sub> 단편은 2개의 중쇄 사이에 이황화 결합에 의해 서로 묶여지는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다.
- [0158] "Fv 영역"은 중쇄와 경쇄 둘 모두로부터 가변 영역을 포함하지만 불변 영역이 결핍된다.
- [0159] "단일-사슬 항체"는 중쇄와 경쇄 가변 영역이 유연성 링커에 의해 연결되어 단일 폴리펩티드 사슬이 형성되고, 상기 사슬이 항원-결합 영역을 형성하는 Fv 분자이다. 단일 사슬 항체는 국제 특허 출원 공개 번호 WO 88/01649 및 미국 특허 No. 4,946,778과 No. 5,260,203에서 상세하게 논의되고, 이들의 내용은 참조로서 편입된다.
- [0160] "도메인 항체"는 중쇄의 가변 영역 또는 경쇄의 가변 영역만을 포함하는 면역학적으로 기능적 면역글로불린 단편이다. 일부 경우에, 2개 또는 그 이상의 V<sub>H</sub> 영역이 펩티드 링커로 공유 결합되어 이가 도메인 항체가 산출된다. 이가 도메인 항체의 2개의 V<sub>H</sub> 영역은 동일하거나 상이한 항원을 표적으로 할 수 있다.
- [0161] "이가 항원 결합 단백질" 또는 "이가 항체"는 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 일부 경우에, 이들 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 이가 항원 결합 단백질 및 이가 항체는 이중특이적일 수 있다 (하기 참조).
- [0162] "다중특이적 항원 결합 단백질" 또는 "다중특이적 항체"는 하나 이상의 항원 또는 에피토프를 표적으로 하는 항체이다.
- [0163] "이중특이적," "이중-특이적" 또는 "이중기능적" 항원 결합 단백질 또는 항체는 각각, 2개의 상이한 항원 결합 부위를 갖는 하이브리드 항원 결합 단백질 또는 항체이다. 이중특이적 항원 결합 단백질과 항체는 일종의 다중 특이적 항원 결합 단백질 또는 다중특이적 항체이고, 그리고 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다 (참조: Songsivilai and Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny *et al.*, 1992, *J. Immunol.* 148:1547-1553). 이중특이적 항원 결합 단백질 또는 항체의 이들 2개의 결합 부위는 동일하거나 상이한 단백질 표적 상에 존재하는 2개의 서로 다른 에피토프에 결합할 것이다.
- [0164] 용어 "중화 항원 결합 단백질" 또는 "중화 항체"는 각각, 리간드에 결합하고, 결합 상대에 상기 리간드의 결합을 예방하고, 그리고 만약 그렇지 않으면 결합 상대에 리간드 결합에 기인하는 생물학적 반응을 방해하는 항원 결합 단백질 또는 항체를 지칭한다. 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항체 또는 이의 면역학적으로 기능적 항원 결합 단편의 결합과 특이성 평가에서, 항체 또는 단편은 과량의 항체가 리간드에 결합된 결합 상대의 양을 적어도 대략 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상 (*in vitro* 경쟁적 결합 분석에서 측정되는 경우에) 감소시킬 때, 결합 상대에 리간드의 결합을 실질적으로 저해할 것이다. CGRP R 결합 단백질의 경우에, 이런 중화 분자는 CGRP에 결합하는 CGRP R의 능력을 점감시킬 것이다.
- [0165] 표적 항원 상에서 동일한 영역에 결합할 수 있는 항원 결합 단백질의 배경에서 이용될 때 용어 "경쟁한다"는 조사 중인 항원 결합 단백질 (가령, 항체 또는 이의 면역학적으로 기능적 항원 결합 단편)이 공통 항원 (가령, CGRP R 또는 이들의 항원 결합 단편)에 참조물 항원 결합 단백질 (가령, 리간드, 또는 참조물 항체)의 특이적인 결합을 예방하거나 저해하는 분석에 의해, 항원 결합 단백질 사이에 경쟁이 결정된다는 것을 의미한다. 임의의 다양한 경쟁적 결합 분석법, 예를 들면, 고정 상 직접 또는 간접 방사성면역분석법 (RIA), 고정 상 직접 또는 간접 효소 면역분석법 (EIA), 샌드위치 경쟁 분석법 (참조: Stahli *et al.*, 1983, *Methods in Enzymology*



9:242-253); 고행 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (참조: Kirkland *et al.*, 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619); 고행 상 직접 표지된 분석법, 고행 상 직접 표지된 샌드위치 분석법 (참조: Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); I-125 라벨을 이용한 고행 상 직접 라벨 RIA (참조: Morel *et al.*, 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); 고행 상 직접 비오틴-아비딘 EIA (참조: Cheung, *et al.*, 1990, *Virology* 176:546-552); 그리고 직접 표지된 RIA (Moldenhauer *et al.*, 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)가 이용될 수 있다. 이런 분석은 표지되지 않은 검사 항원 결합 단백질 및 표지된 참조물 항원 결합 단백질 중에서 어느 한쪽을 보유하는 고행 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원의 이용을 수반할 수 있다. 경쟁적 저해는 검사 항원 결합 단백질의 존재에서 고행 표면 또는 세포에 결합된 라벨의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 경쟁 분석법에 의해 확인된 항원 결합 단백질 (경쟁하는 항원 결합 단백질)에는 참조물 항원 결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질, 그리고 입체 장애 (steric hindrance)가 발생할 만큼 참조물 항원 결합 단백질에 의해 결합된 에피토프에 충분히 가까운 인접 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질이 포함된다. 일반적으로, 경쟁하는 항원 결합 단백질이 과량으로 존재할 때, 이는 공통 항원에 참조물 항원 결합 단백질의 특이적인 결합을 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75% 저해할 것이다. 일부 경우에, 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 97% 또는 그 이상 저해된다. 경쟁적 저해는 또한, 참조물 항원 결합 단백질을 기질 (substrate), 예를 들면, "센서 칩"에 고정시키고, 참조물 항체에 결합을 통해 상기 기질 상에서 항원을 포획하고, 그리고 상이한 항원 결합 단백질 (경쟁하는 항원 결합 단백질)이 상기 항원에 추가적으로 결합할 수 있는 지를 분석함으로써 측정될 수 있다. 후자 경쟁적 결합 분석법의 실례는 Biacore 분석을 이용하고, 그리고 본 명세서 실시예 7에서 기술된다.

[0166] 용어 "항원" 또는 "면역원"은 선별적인 결합제, 예를 들면, 항원 결합 단백질 (예로써, 항체 또는 이의 면역학적으로 기능적 항원 결합 단편 포함)에 의해 결합될 수 있고, 또한 상기 항원에 결합할 수 있는 항체를 생산하기 위하여 동물에서 이용될 수 있는 분자 또는 분자의 일부분을 지칭한다. 항원은 상이한 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항체와 상호작용할 수 있는 하나 이상의 에피토프를 보유할 수 있다.

[0167] 용어 "에피토프"는 항원 결합 단백질 (가령, 항체)에 의해 결합되는 분자의 일부분이다. 상기 용어는 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항체 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 결정인자를 포함한다. 에피토프는 연속적 또는 비-연속적일 수 있다 (가령, (i) 단일-사슬 폴리펩티드에서, 폴리펩티드 서열 내에서 서로 연속적이지 않지만 분자의 배경에서 그러한 아미노산 잔기가 항원 결합 단백질에 의해 결합되거나, 또는 (ii) 다중결합 수용체, 예를 들면, 2개 또는 그 이상의 개별 성분, 예를 들면, RAMP1과 CRLR을 포함하는 CGRP R에서, 2개 또는 그 이상의 개별 성분 상에 존재하지만 다중결합 수용체의 배경에서 그러한 아미노산 잔기가 항원 결합 단백질에 의해 결합된다). 일정한 구체예에서, 에피토프는 그들이 항원 결합 단백질을 산출하는데 이용되는 에피토프와 유사한 3차원 구조를 포함하지만, 이러한 항원 결합 단백질을 산출하는데 이용되는 에피토프에서 관찰되지 않는 아미노산 잔기를 포함하지 않거나 일부만 포함한다는 점에서, 모방체일 수 있다. 가장 빈번하게는, 에피토프는 단백질 상에 존재하지만, 일부 경우에 다른 종류의 분자, 예를 들면, 핵산 상에 존재할 수 있다. 에피토프 결정인자는 분자, 예를 들면, 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설폰릴 기의 화학적 활성 표면을 포함할 수 있고, 그리고 특정한 3차원 구조 특징 및/또는 특정한 전하 특징을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정 표적 항원에 특이적인 항체는 단백질 및/또는 거대분자의 복합 혼합물 내에서 표적 항원 상에 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다.

[0168] 용어 "동일성"은 서열을 정렬하고 비교함으로써 결정되는, 2개 또는 그 이상의 폴리펩티드 분자, 또는 2개 또는 그 이상의 핵산 분자의 서열 사이에 관계를 지칭한다. "동일성 비율"은 비교되는 분자 내에서 아미노산 또는 뉴클레오티드 사이에 동일한 잔기의 비율을 의미하고, 그리고 비교되는 분자 중에서 최소의 크기에 기초하여 계산된다. 이들 계산을 위하여, 정렬 내에 갭 (존재하면)이 특정 수학 모형 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")에 의해 처리되어야 한다. 정렬된 핵산 또는 폴리펩티드의 동일성을 계산하는데 이용될 수 있는 방법에는 *Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M., ed.), 1988, New York: Oxford University Press; *Biocomputing Informatics and Genome Projects*, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, *Sequence Analysis in Molecular Biology*, New York: Academic Press; *Sequence Analysis Primer*, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo *et al.*, 1988, *SIAM J. Applied Math.* 48:1073에서 기술된 것들이 포함된다.

[0169] 동일성 비율을 계산할 때, 비교되는 서열은 서열 사이에 최대 정합 (match)을 제공하는 방식으로 정렬된다. 동일성 비율을 결정하는데 이용되는 컴퓨터 프로그램은 GCG 프로그램 패키지인데, 여기에는 GAP (Devereux *et*



*al.*, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI)가 포함된다. 컴퓨터 프로그램 GAP은 서열 동일성 비율이 결정되는 2개의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 정렬하는데 이용된다. 이들 서열은 그들의 개별 아미노산 또는 뉴클레오티드의 최적 정합 (상기 알고리즘에 의한 결정에서 "정합된 전장 (matched span)")을 위하여 정렬된다. 갭 개방 페널티 (gap opening penalty) (이는 3x 평균 항 (average diagonal)으로서 계산되고, 여기서 "평균 항 (average diagonal)"은 이용되는 비교 매트릭스 (comparison matrix)의 항의 평균이다; "항"은 특정 비교 매트릭스에 의한 각각의 완전한 아미노산 정합에 배정된 스코어 또는 숫자이다) 및 갭 확장 페널티 (gap extension penalty) (이는 통상적으로, 갭 개방 페널티의 1/10배이다), 그리고 비교 매트릭스, 예를 들면, PAM 250 또는 BLOSUM 62가 상기 알고리즘과 함께 이용된다. 일정한 구체예에서, 표준 비교 매트릭스 (참조: PAM 250 비교 매트릭스의 경우에 Dayhoff *et al.*, 1978, *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5:345-352; BLOSUM 62 비교 매트릭스의 경우에 Henikoff *et al.*, 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919) 역시 상기 알고리즘에 의해 이용된다.

- [0170] GAP 프로그램을 이용하여 폴리펩티드 또는 뉴클레오티드 서열에 대한 동일성 비율을 결정하기 위한 권장되는 파라미터는 아래와 같다:
- [0171] 알고리즘: Needleman *et al.*, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-453;
- [0172] 비교 매트릭스: BLOSUM 62 (Henikoff *et al.*, 1992, *supra*);
- [0173] 갭 페널티: 12 (하지만, 단부 갭에 대한 페널티 없음)
- [0174] 갭 길이 페널티: 4
- [0175] 유사성 역치: 0
- [0176] 2개의 아미노산 서열을 정렬하기 위한 일정한 정렬 설계는 이들 2개의 서열의 짧은 영역의 정합만을 산출할 수 있고, 그리고 비록 이들 2개의 전장 서열 사이에 유의한 관계가 없긴 하지만, 이러한 작은 정렬된 영역은 매우 높은 서열 동일성을 가질 수 있다. 따라서 선택된 정렬 방법 (GAP 프로그램)은 표적 폴리펩티드의 적어도 50개 연속적 아미노산에 걸쳐있는 정렬을 산출하기 위하여 이와 같이 요구되면 조정될 수 있다.
- [0177] 본 명세서에서, "실질적으로 순수한"은 기술된 종류의 분자가 존재하는 우세한 종류라는 것을 의미한다, 다시 말하면, 몰 기초에서, 이는 동일한 혼합물 내에서 임의의 다른 개별 종류보다 더욱 풍부하다. 일정한 구체예에서, 실질적으로 순수한 분자는 목적 종류가 존재하는 모든 거대분자 종류 중에서 적어도 50% (몰 기초에서)를 포함하는 조성물이다. 다른 구체예에서, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물 내에 존재하는 모든 거대분자 종류 중에서 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99%를 포함할 것이다. 다른 구체예에서, 목적 종류는 오염 종류가 전통적인 검출 방법에 의해 조성물 내에서 검출될 수 없고, 따라서 상기 조성물이 단일한 검출가능 거대분자 종류로 구성되는 본질적인 균질성 수준까지 정제된다.
- [0178] 용어 "치료하는"은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예를 들면, 증상 감소; 완화; 증상의 점감, 또는 손상, 병리 또는 장애를 환자에게 더욱 관용될 수 있도록 만듦; 변성 또는 감퇴의 속도 지연; 변성의 종점에서 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 신체적 또는 정신적 복지 향상을 비롯한 손상, 병리 또는 장애의 치료 또는 개선에서 성공의 표시를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 신경정신병적 검사 및/또는 정신병적 평가의 결과를 비롯한 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초될 수 있다. 가령, 본 명세서에서 제공된 일정한 방법은 예방적으로 또는 단기 치료제로서 편두통을 성공적으로 치료하고, 편두통의 빈도를 감소시키고, 편두통의 심각도를 감소시키고 및/또는 편두통과 연관된 증상을 개선한다.
- [0179] "효과량"은 일반적으로, 증상의 심각도 및/또는 빈도를 감소시키고, 증상 및/또는 근원적 원인을 제거하고, 증상 및/또는 이들의 근원적 원인의 발생을 예방하고 및/또는 편두통에 기인하거나 편두통과 연관된 손상을 향상시키거나 치료할 만큼 충분한 양을 지칭한다. 일부 구체예에서, 효과량은 치료 효과량 또는 예방 효과량이다. "치료 효과량"은 질환 상태 (가령, 편두통) 또는 증상, 특히 이러한 질환 상태와 연관된 상태 또는 증상을 치료하거나, 또는 임의의 방식으로, 이러한 질환 상태 또는 상기 질환과 연관된 임의의 다른 바람직하지 않은 증상을 예방하거나, 방해하거나, 지체시키거나, 또는 이의 진행을 반전시킬 만큼 충분한 양이다. "예방 효과량"은 개체에 투여될 때, 의도된 예방적 효과를 갖는, 예를 들면, 편두통의 발병 (또는 재발)을 예방하거나 지연시키고, 또는 편두통 또는 편두통 증상의 발생 (또는 재발)의 가능성을 감소시키는 제약학적 조성물의 양이다. 완전한 치료적 또는 예방적 효과는 1회 복용량의 투여에 의해 반드시 나타나지는 않고, 그리고 일련의 복용량의 투여 이후에만 나타날 수 있다. 따라서 치료 또는 예방 효과량은 1회 이상의 투여 동안 투여될 수 있다.

[0180] "아미노산"은 당분야에서 이의 정상적인 의미를 포함한다. 20개 자연-발생 아미노산 및 이들의 약어는 전통적인 어법을 따른다 (참조: Immunology-A Synthesis, 2nd Edition, (E. S. Golub and D. R. Green, eds.), Sinauer Associates: Sunderland, Mass. (1991), 이는 본 발명에 순전히 참조로서 편입됨). 20개의 전통적인 아미노산의 입체이성질체 (가령, D-아미노산), 비-자연 아미노산, 예를 들면,  $\alpha$ -,  $\alpha$ -이중치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 그리고 다른 비-전통적인 아미노산 역시 폴리펩티드를 위한 적절한 성분일 수 있고, 그리고 구(句) "아미노산"에 포함된다. 비-전통적인 아미노산의 실례에는 4-히드록시프롤린,  $\gamma$ -카르복시글루타메이트,  $\epsilon$ -N,N,N-트리메틸리신,  $\epsilon$ -N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신,  $\sigma$ -N-메틸아르기닌, 그리고 기타 유사한 아미노산과 이미노산 (가령, 4-히드록시프롤린)이 포함된다. 본 명세서에서 이용된 폴리펩티드 표시법에서, 표준 관례와 협정에 따라서, 왼손 방향은 아미노-말단 방향이고, 그리고 오른손 방향은 카르복실-말단 방향이다.

[0181] 전반적인 개관

[0182] 인간 CGRP R (hCGRP R) 단백질을 비롯한 CGRP R 단백질에 결합하는 항원-결합 단백질이 본 명세서에서 제시된다. 제시된 항원 결합 단백질은 본 명세서에서 제시된 바와 같이, 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR)이 끼워 넣어지고 및/또는 결합되는 폴리펩티드이다. 일부 항원 결합 단백질에서, CDR이 "골격" 영역 내로 끼워 넣어지고, 상기 영역은 이들 CDR의 적절한 항원 결합 특성이 달성되도록 이들 CDR을 바른 위치에 놓는다. 일반적으로, 제시되는 항원 결합 단백질은 CGRP와 CGRP R 사이에 상호작용을 간섭하거나, 차단하거나, 감소시키거나, 또는 조정할 수 있다.

[0183] 본 명세서에서 제시된 일정한 항원 결합 단백질은 항체이거나, 또는 항체로부터 유래된다. 일정한 구체예에서, 항원 결합 단백질의 폴리펩티드 구조는 단일클론 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (본 명세서에서, 때때로 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 항체 융합체 (본 명세서에서, 때때로 "항체 접합체"로 지칭됨), 그리고 이들의 단편이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 항체에 기초된다. 다양한 구조가 하기에 더욱 상세하게 기술된다.

[0184] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 CGRP R, 특히 인간 CGRP R에 결합하는 것으로 증명되었다. 하기 실시예에서 더욱 기술된 바와 같이, 일정한 항원 결합 단백질이 조사되었고, 그리고 CGRP R의 성분 중에서 한 가지 또는 나머지에 대한 다수의 다른 항체에 의해 결합된 것들과 상이한 에피토프에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 제시된 항원 결합 단백질은 CGRP와 경쟁하고, 따라서 CGRP가 그의 수용체에 결합하는 것을 예방한다. 결과적으로, 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 CGRP R 활성을 저해할 수 있다. 특히, 이들 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질은 아래의 활성 중에서 한 가지 이상을 가질 수 있다: 특히, CGRP R 신호 전달 경로의 유도 저해, 혈관확장 저해, 혈관수축 유도, 염증, 예를 들면, 신경성 염증, 그리고 CGRP 결합 시에 CGRP R에 의해 유도되는 다른 생리학적 효과 감소.

[0185] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 다양한 유용성을 갖는다. 가령, 이들 항원 결합 단백질 중에서 일부는 특이적인 결합 분석법, CGRP R, 특히 hCGRP R 또는 이의 리간드의 친화성 정제, 그리고 CGRP R 활성의 다른 길항약을 확인하는 스크리닝 분석법에서 유용하다. 이들 항원-결합 단백질 중에서 일부는 CGRP R에 CGRP의 결합을 저해하는데 유용하다.

[0186] 이들 항원-결합 단백질은 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 다양한 치료 적용에 이용될 수 있다. 가령, 일정한 CGRP R 항원-결합 단백질은 CGRP R 매개된 신호전달과 연관된 장애를 치료하는, 예를 들면, 편두통의 빈도 및/또는 심각도를 감소, 완화 또는 치료하는, 군발성 두통을 감소, 완화 또는 치료하는, 만성 통증을 감소, 완화 또는 치료하는, 당뇨병 (유형 II)을 완화 또는 치료하는, 심혈관 질환을 감소, 완화 또는 치료하는, 그리고 환자에서 내독소혈증 및 패혈증과 연관된 혈류 장애를 감소, 완화 또는 치료하는데 유용하다. 이들 항원 결합 단백질의 다른 용도에는 예로써, CGRP R-연관된 질환 또는 장애의 진단, 그리고 CGRP R의 존재 또는 부재를 결정하는 스크리닝 분석법이 포함된다. 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질 중에서 일부는 CGRP R 활성과 연관된 결과, 증상 및/또는 병리를 치료하는데 유용하다. 이들에는 다양한 유형의 편두통이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0187] CGRP 수용체

[0188] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 CGRP R, 특히 인간 CGRP R에 결합한다. CGRP R은 CRLR과 RAMP1을 모두 포함하는 다합체 (multimer)이다. 인간 CRLR의 뉴클레오티드 서열은 본 명세서에서 서열 번호 1로서 제공된다. 인간 CRLR의 아미노산 서열은 본 명세서에서 서열 번호 2로서 제공된다. 인간 RAMP1의 뉴클레오티드 서열은

본 명세서에서 서열 번호 3으로서 제공된다. 인간 RAMP1의 아미노산 서열은 본 명세서에서 서열 번호 4로서 제공된다. 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 CRLR과 RAMP1의 세포외 부분을 포함하는, CGRP R의 세포외 부분과의 결합한다. 인간 CRLR의 예시적인 세포외 도메인 ("ECD")은 서열 번호 5로서 제공된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩되고, 그리고 서열 번호 6으로서 제공된 아미노산 서열을 갖는다. 상기 서열은 신호 펩티드를 포함한다; 예시적인 성숙 (신호 펩티드 없음) CRLR ECD는 서열 번호 10으로서 제공된 아미노산 서열을 갖는다. 인간 RAMP1의 예시적인 ECD는 서열 번호 7로서 제공된 뉴클레오타이드 서열에 의해 인코딩되고, 그리고 서열 번호 8로서 제공된 아미노산 서열을 갖는다. 상기 서열은 신호 펩티드를 포함한다; 예시적인 성숙 (신호 펩티드 없음) RAMP1 ECD는 서열 번호 11로서 제공된 아미노산 서열을 갖는다. 하기에 기술된 바와 같이, CGRP R 단백질은 또한, 단편을 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 이들 용어는 수용체, 특히 달리 명시되지 않으면, CGRP에 특이적으로 결합하는 인간 수용체를 의미하는 동의어로서 이용된다.

[0189] 용어 CGRP R은 또한, CGRP R 아미노산 서열, 예를 들면, 가능한 N-연결된 당화 부위의 번역후 변형을 포함한다. 따라서 항원 결합 단백질은 이들 위치 중에서 하나 이상에서 당화된 단백질에 결합하거나, 또는 이들로부터 산출될 수 있다.

[0190] CGRP 수용체 결합 단백질

[0191] CGRP R의 활성을 조절하는데 유용한 다양한 선별적인 결합제가 제시된다. 이들 작용제에는 예로써, 항원 결합 도메인 (가령, 단일 사슬 항체, 도메인 항체, 면역접합체 (immunoadhesion), 그리고 항원 결합 영역을 포함하는 폴리펩티드)을 보유하고 CGRP R, 특히 인간 CGRP R에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질이 포함된다. 이들 작용제 중에서 일부는 예로써, CGRP R에 CGRP의 결합을 저해하는데 유용하고, 따라서 CGRP R 신호전달과 연관된 한 가지 이상의 활성을 저해하거나, 간섭하거나, 또는 조정하는데 이용될 수 있다.

[0192] 일반적으로, 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 전형적으로, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 하나 이상의 CDR (가령, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)을 포함한다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 (a) 폴리펩티드 구조 및 (b) 이러한 폴리펩티드 구조 내로 삽입되고 및/또는 이러한 폴리펩티드 구조에 결합되는 하나 이상의 CDR을 포함한다. 폴리펩티드 구조는 다양한 상이한 형태를 취할 수 있다. 가령, 이는 자연-발생 항체, 또는 이의 단편 또는 변이체의 골격이거나, 또는 이러한 골격을 포함할 수 있고, 또는 사실상 완전히 합성일 수 있다. 다양한 폴리펩티드 구조의 실례는 하기에 더욱 상세하게 기술된다.

[0193] 일정한 구체예에서, 항원 결합 단백질의 폴리펩티드 구조는 단일클론 항체, 이중특이적 항체, 미니바디, 도메인 항체, 합성 항체 (본 명세서에서, 때때로 "항체 모방체"로 지칭됨), 키메라 항체, 인간화 항체, 항체 융합체 (본 명세서에서, 때때로 "항체 접합체"로 지칭됨), 그리고 이들 각각의 일부분 또는 단편이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 항체이거나, 또는 항체로부터 유래된다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 항체의 면역학적 단편 (가령, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 또는 scFv)이다. 이들 다양한 구조는 본 명세서에서 더욱 기술되고 정의된다.

[0194] 본 명세서에서 제시된 일정한 항원 결합 단백질은 인간 CGRP R에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 2의 아미노산 서열을 갖는 인간 CRLR 및 서열 번호 4의 아미노산 서열을 갖는 인간 RAMP1을 포함하는 인간 CGRP R 단백질에 특이적으로 결합한다.

[0195] 항원 결합 단백질이 치료적 적용에 이용되는 구체예에서, 항원 결합 단백질은 CGRP R의 한 가지 이상의 생물학적 활성을 저해하거나, 간섭하거나, 또는 조정할 수 있다. 이러한 경우에, 항원 결합 단백질은 특이적으로 결합하고 및/또는 CGRP에 인간 CGRP R의 결합을 실질적으로 저해하고, 이때 과량의 항체가 CGRP에 결합된 인간 CGRP R, 또는 그 반대의 양을 적어도 대략 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 또는 그 이상 (가령, *in vitro* 경쟁적 결합 분석에서 결합을 측정함으로써) 감소시킨다.

[0196] 자연-발생 항체 구조

[0197] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질 중에서 일부는 전형적으로, 자연-발생 항체와 연관된 구조를 갖는다. 이들 항체의 구조 단위 (structural unit)는 전형적으로, 하나 이상의 사합체 (tetramer)를 포함하고, 이들 각각은 비록 일부 포유동물 종이 단일 중쇄만을 갖는 항체 역시 생산하긴 하지만, 폴리펩티드 사슬의 2개의 동일한 한 쌍으로 구성된다. 전형적인 항체에서, 각각의 한 쌍은 1개의 전장 "경쇄" (일정한 구체예에서, 대략 25 kDa) 및 1개의 전장 "중쇄" (일정한 구체예에서, 대략 50-70 kDa)를 포함한다. 각각의 개별 면역글로불린 사슬은 여러 "면역글로불린 도메인"으로 구성되고, 이들 각각은 대충 90개 내지 110개의 아미노산으로 구성되고 특징적인 접힘 패턴 (folding pattern)을 나타낸다. 이들 도메인은 항체 폴리펩티드를 구성하는 기본 단위이다. 각 사슬의 아미노-말단 부분은 전형적으로, 항원 인식을 책임지는 가변 도메인을 포함한다. 카르복시-말단 부분

은 상기 사슬의 다른 단부보다 진화적으로 더욱 보존되고, 그리고 "불변 영역" 또는 "C 영역"으로 지칭된다. 인간 경쇄는 일반적으로, 카파와 람다 경쇄로 분류되고, 그리고 이들 각각은 1개의 가변 도메인 및 1개의 불변 도메인을 보유한다. 중쇄는 전형적으로, 뮤 (mu), 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론 사슬로 분류되고, 그리고 이들은 항체의 아이소타입을 각각, IgM, IgD, IgG, IgA, 그리고 IgE로서 규정짓는다. IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 그리고 IgG4가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 여러 아류형을 갖는다. IgM 아류형에는 IgM1, 그리고 IgM2가 포함된다. IgA 아류형에는 IgA1과 IgA2가 포함된다. 인간에서, IgA와 IgD 아이소타입은 4개의 중쇄 및 4개의 경쇄를 보유한다; IgG와 IgE 아이소타입은 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 보유한다; 그리고 IgM 아이소타입은 5개의 중쇄 및 5개의 경쇄를 보유한다. 중쇄 C 영역은 전형적으로, 작동체 (effector) 기능을 책임지는 하나 이상의 도메인을 포함한다. 중쇄 불변 영역 도메인의 숫자는 아이소타입에 좌우될 것이다. IgG 중쇄는 각각, 예로써 C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2와 C<sub>H</sub>3으로 알려져 있는 3개의 C 영역 도메인을 보유한다. 본 명세서에서 제시된 항체는 이들 아이소타입과 아류형 중에서 한 가지를 가질 수 있다. 일정한 구체예에서, CGRP R 항체는 IgG1, IgG2, 또는 IgG4 아류형이다.

[0198] 전장 경쇄와 중쇄에서, 가변과 불변 영역은 대략 12개 또는 그 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 결합되고, 그리고 중쇄는 대략 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 또한 포함한다 (참조: Fundamental Immunology, 2nd ed., Ch. 7 (Paul, W., ed.) 1989, New York: Raven Press, 이는 본 발명에 순전히 참조로서 편입됨). 각 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 전형적으로, 항원 결합 부위를 형성한다.

[0199] 예시적인 CGRP R 단일클론 항체의 IgG2 중쇄 불변 도메인의 한 가지 실례는 아래의 아미노산 서열을 갖는다:

[0200] STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (상기 서열의 마지막 326개 잔기는 SEQ. ID NO:29로서 제시된다).

[0201] 예시적인 CGRP R 단일클론 항체의 카파 경쇄 불변 도메인의 한 가지 실례는 아래의 아미노산 서열을 갖는다:

[0202] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (상기 서열의 마지막 107개 잔기는 서열 번호 14로서 제시된다).

[0203] 번역글로불린 사슬의 가변 영역은 일반적으로, "상보성 결정 영역" 또는 CDR으로 불리는 3개의 초가변 영역에 의해 결합된 상대적으로 보존된 골격 영역 (FR)을 포함하는 동일한 전체 구조를 나타낸다, 앞서 언급된 각 중쇄/경쇄 쌍의 2개의 사슬로부터 CDR은 전형적으로, 골격 영역에 의해 정렬되어, 표적 단백질 (가령, CGRP R) 상에서 특정 에피토프와 특이적으로 결합하는 구조를 형성한다. N-말단에서 C-말단으로, 자연-발생 경쇄와 중쇄 가변 영역 둘 모두 전형적으로, 이들 요소의 아래의 순서를 따른다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3과 FR4. 이들 각 도메인 내에서 위치를 점유하는 아미노산에 번호를 지정하기 위한 넘버링 시스템이 고안되었다. 이러한 넘버링 시스템은 Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD), 또는 Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia *et al.*, 1989, *Nature* 342:878-883에서 규정된다.

[0204] 본 명세서에서 제시된 다양한 중쇄와 경쇄 가변 영역은 표 3에서 서술된다. 이들 각 가변 영역은 상기 중쇄와 경쇄 불변 영역에 부착되어 각각, 완전한 항체 중쇄와 경쇄를 형성할 수 있다. 게다가, 이렇게 산출된 중쇄와 경쇄 서열 각각은 결합되어 완전한 항체 구조를 형성할 수 있다. 본 명세서에서 제시된 중쇄와 경쇄 가변 영역은 또한, 앞서 열거된 예시적인 서열과 상이한 서열을 갖는 다른 불변 도메인에 부착될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0205] 본 명세서에서 제시된 항체의 전장 경쇄와 중쇄 중에서 일부, 그리고 이들의 상응하는 아미노산 서열의 특정한 실례는 표 2A와 2B에 요약된다. 표 2A에서는 예시적인 경쇄 서열을 제시하고, 그리고 표 2B에서는 예시적인 중쇄 서열을 제시한다.



표 2

표 2A – 예시적인 항체 경쇄 아미노산 서열

서열 번호	명칭	클론 내에 포함됨	서열
12	L1	01E11 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSVSEAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
13	L2	01H7 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSASGTPGQRVTISC SGSSSNIGSNYYVWYQQLPGAAPKLLIFRSNQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
14	L3	02E7 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQGIRNDLGWFQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDLATYYCLQYNIYPWTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
15	L4	03B6 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCSELTQDPTVSVALGQTVKITC QGDSLRSFYASWYQKPGQAPVLFYGKNNRPSGIPDRFSGSS SGNTASLTITGAQAEADYYCNSRDSSVYHLVLGGGKTLTVLG QPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADG SPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQV THEGSTVEKTVAPTECS
16	L5	03C8 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIIAQTPLSLSVTPGQPASISC KSSQSLLSAGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQSFLPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE

[0206]

			VTHQGLSSPVTKSFNREGC
17	L6	04E4 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSTTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
18	L7	04H6 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIVMTQSPLSLPVTGPGEASISC RSSQSLHSGFYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDFR SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTPFTFGPGTKVDI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC
19	L8	05F5 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIIILTQTPLSLSVTPGQPASISC KSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGEPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGTYYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNREGC
20	L9	09D4 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQFPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
21	L10	09F5 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQSPSASGTPGQRTVISC SGSSSNIGSNYVYWYQQLPGAAPKLLILRNNQRPSGVPDFRSGS KSGTSASLTISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAFTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
22	L11	10E4 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSASGTPGQRTVISC SGSSSNIGSNNTVNWYQQLPGTAPKLLIYTNNQRPSGVPDFRSGS KSGTSASLAISGLQSEDEADFYCAARDESLNGVVFGGGKTLTVL

[0207]

			GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
23	L12	11D11 HL 11H9 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSASGTPGQRTISC SGSSSNIGSNYVYQQLPGAAPKLLIFRNNQRPSGVDPDRFSGS KSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
24	L13	12E8 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCITLTQTPLSLVSPGQPASISC KSSQSLHSDGRNLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGLPDRF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
25	L14	12G8 HL	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSRLSAVFGGKLTVL GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD GSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
26	L15	13H2 LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRKDLGWYQKPGKAPKRLIYGASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYNSFPWTFGQGTKEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
27	L16	32H7 LC	METPAQLLFLLLLWLPDITGEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA SQSVSSGYLTWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGNLSRFGGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
28	L17	32H7 CS LC	METPAQLLFLLLLWLPDITGEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRA

			SQSVSSGYLTWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGNLSRFGGQGTKEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
--	--	--	--

[0208]

[0209]

표 2B - 예시적인 항체 중쇄 아미노산 서열

서열 번호	명칭	클론 내에 포함됨	서열
29	H1	01E11 HC 04E4 HC 09D4 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSFGMHVWRQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVK GRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGY YHYKYYGMAVWGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPC APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	H2	01H7 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSTTDGGTTDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDRTGYSISW SSYYYYYGM DVWGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
31	H3	02E7 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLES GGGLVQPGE SLRLS CAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGRYYADSV KGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDQREVGPYSS GWYDYYYGM DVWGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF

[0210]



			NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32	H4	03B6 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTFTGYMHVVRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYFCARDQMSIIMLRGVFPYVYVGMVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	H5	03C8 HC 05F5 HC 12E8 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHVRQAPGKGLEWVAIVSYDGSHEYSADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARERKRVMTSTLYYFYVYVGMVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	H6	04H6 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCITASGFTFGDYAMSWFRQAPGKLEWIGFIRSRAYGGTPEYAASVKGRFTISRDDSKTIAYLQMNSLKTEDTAVYFCARGRGIAARWDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPA

[0211]

			PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	H7	09F5 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYTA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKAEDTAVYYCTTDRGTYSISW SSYYYYYGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVDVHQLDNLGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	H8	10E4 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYFTDYYMYWVRQAPGQGLEWMGWISPNSSGGTNYAQK FQGRVTMTDRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCVRGGYSGYAGL YSHYYGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPA PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVDVHQLDNLGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
37	H9	11D11 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFGNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYA APVKGRTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYFCTTDRGTYSIS WSSYYYYYGMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTVDVHQLDNLGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ

[0212]

			VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	H10	11H9 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGFTFGNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYA APVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTDRTGYSIS WSSYYYYYGMVWVGQTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	H11	12G8 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVESGGGVVQPGSRRLS CAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVK GRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGY YHYKYYGLAVWGQTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECP PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	H12	13H2 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVESGGGLVKPGGSLRLS CAASGYTFSTYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYRYADSV KGRFTISRDNKNSLYLQMSSLRAEDTAVYYCAREGVSGSSPYSI SWDYDYYGMDVWVGQTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECP PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLY

[0213]

			SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	H13	32H7 HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVESGGGVVQPGSRRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSNKYYADS VKGRFIISRDKSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGGIAAGLY YYYGMDVWVGQTTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNSKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0214]

[0215]

32H7과 32H7 CS를 제외하고, 표 2A에서 각 경쇄 서열의 첫 22개 아미노산은 신호 서열이다. 32H7와 32H7 CS의 경우에, 신호 서열은 20개 아미노산이다. 유사하게, 표 2B에서 각 중쇄 서열의 첫 22개 아미노산은 신호 서열이다. 신호 펩티드는 예로써, 일정한 숙주 세포 내에서 더욱 최적의 발현을 위하여, 상이한 서열을 갖는 신호 펩티드로 변경될 수 있다. 이런 이유로, 본 발명은 표 2A와 2B에서 제시된 바와 같은 경쇄 및/또는 중쇄 서열을

갖지만 신호 서열이 상이한 항체 역시 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0216] 환언하면, 표 2B에 열거된 각각의 예시적인 중쇄 (H1, H2, H3 등)는 표 2A에 제시된 임의의 예시적인 경쇄와 결합되어 항체를 형성할 수 있다. 이런 조합의 실례에는 L1 내지 L17 중에서 한 가지와 결합된 H1; L1 내지 L17 중에서 한 가지와 결합된 H2; L1 내지 L17 중에서 한 가지와 결합된 H3 등이 포함된다. 일부 경우에, 이들 항체는 표 2A와 2B에 열거된 것들로부터 적어도 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄를 포함한다. 일부 경우에, 항체는 표 2A와 2B에 열거된 2개의 상이한 중쇄 및 2개의 상이한 경쇄를 포함한다. 다른 경우에, 이들 항체는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 보유한다. 실례로써, 항체 또는 면역학적으로 기능적 단편은 2개의 H1 중쇄 및 2개의 L1 경쇄, 또는 2개의 H2 중쇄 및 2개의 L2 경쇄, 또는 2개의 H3 중쇄 및 2개의 L3 경쇄, 그리고 표 2A와 2B에 열거된 바와 같은 경쇄의 쌍 및 중쇄의 쌍의 다른 유사한 조합을 포함할 수 있다.

[0217] 본 명세서에서 제시된 다른 항원 결합 단백질은 표 2A와 2B에 제시된 중쇄와 경쇄의 조합에 의해 형성된 항체의 변이체이고, 그리고 이들 사슬의 아미노산 서열에 각각 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일성을 갖는 경쇄 및/또는 중쇄를 포함한다. 일부 경우에, 이들 항체는 적어도 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄를 포함하는 반면, 다른 경우에 이들 변이체 형태는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 포함한다.

[0218] 항체의 가변 도메인

[0219] 또한, 하기 표 3에서 제시된 바와 같이,  $V_H1$ ,  $V_H2$ ,  $V_H3$ ,  $V_H4$ ,  $V_H5$ ,  $V_H6$ ,  $V_H7$ ,  $V_H8$ ,  $V_H9$ ,  $V_H10$ ,  $V_H11$ ,  $V_H12$ , 그리고  $V_H13$ 으로 구성된 군에서 선택되는 항체 중쇄 가변 영역 및/또는  $V_L1$ ,  $V_L2$ ,  $V_L3$ ,  $V_L4$ ,  $V_L5$ ,  $V_L6$ ,  $V_L7$ ,  $V_L8$ ,  $V_L9$ ,  $V_L10$ ,  $V_L11$ ,  $V_L12$ ,  $V_L13$ ,  $V_L14$ ,  $V_L15$ ,  $V_L16$ , 그리고  $V_L17$ 로 구성된 군에서 선택되는 항체 경쇄 가변 영역, 그리고 이들 경쇄와 중쇄 가변 영역의 면역학적으로 기능적 단편, 유도체, 뮤테인 (mutein)과 변이체를 보유하는 항원 결합 단백질이 제시된다.

[0220] 다양한 중쇄와 경쇄 가변 영역의 서열 정렬은 각각, 도 1A와 1B에서 제시된다.

[0221] 이러한 유형의 항원 결합 단백질은 일반적으로, " $V_Hx/ V_Ly$ "로 표시될 수 있고, 여기서 "x"는 중쇄 가변 영역의 숫자에 해당하고 "y"는 경쇄 가변 영역의 숫자에 해당한다.



표 3

표 3: 예시적인 V<sub>H</sub>와 V<sub>L</sub> 사슬 아미노산 서열

클론 내에 포함됨	명칭	서열 번호	아미노산 서열
1E11	V <sub>L</sub> 1	137	QSVLTQPPSVSEAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL
1H7	V <sub>L</sub> 2	138	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYVYQQLP GAAPKLLIFRSNQRPSPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
2E7	V <sub>L</sub> 3	139	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWFQKPG KAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDLA TYYCLQYNIYPWTFGGGKVEIK
3B6	V <sub>L</sub> 4	140	SSELTQDPTVSVALGQTVKITCQGDLSRFSYASWYQQKPGQ APVLVFYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEA DYCNSRDSSVYHLVLGGGKTLTVL
3C8	V <sub>L</sub> 5	141	DIILAQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHLSAGKTYLYWYLQ KPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGIIYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK
4E4	V <sub>L</sub> 6	142	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSTTLGITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL
4H6	V <sub>L</sub> 7	143	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHLSFGYNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVIYCMQALQTPFTFGPGTKVDIK
5F5	V <sub>L</sub> 8	144	DIILTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQ KPGQPPQLLIYEVSNRFSGEPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEA EDVGTYIYCMQSFPLPLTFGGGKVEIK

[0222]

클론 내에 포함됨	명칭	서열 번호	아미노산 서열
9D4	V <sub>L</sub> 9	145	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQFP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL
9F5	V <sub>L</sub> 10	146	QSVLTQSPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLP GAAPKLLILRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLTISGLRSED EADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
10E4	V <sub>L</sub> 11	147	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLP GTAPKLLIYDNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSED EADFYCAARDESLNGVVFGGGTKLTVL
11D11 11H9	V <sub>L</sub> 12	148	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLP GAAPKLLIFRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSED EADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL
12E8	V <sub>L</sub> 13	149	DITLTQTPLSLSVSPGQPASISCKSSQSLHSDGRNYLYWYL QKPGQPPQLLIYEVSNRFSGLPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGIYYCMQSFLPLTFGGGKVEIK
12G8	V <sub>L</sub> 14	150	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDE ADYYCGTWDSRLSAVVFGGGTKLTVL
13H2	V <sub>L</sub> 15	151	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRKDLGWYQQKPG KAPKRLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYNSFPWTFGQGTKVEIK
32H7	V <sub>L</sub> 16	152	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQQKP GQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQYGNLSLRFGGQGTKLEIK
32H7 CS	V <sub>L</sub> 17	153	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSGYLTWYQQKP GQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQYGNLSLRFGGQGTKLEIK

[0223]

클론 내에 포함됨	명칭	서열 번호	아미노산 서열
32H8	V <sub>L</sub> 18	154	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSILDSSNNDNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRDFSGSGSGTDFTLTISL QAEDVAVYYCQQYYNTPFTFGPGTKVDIK
33B5	V <sub>L</sub> 19	155	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFA TYYCLQYNTYPLTFGGGTKVEIK
33E4	V <sub>L</sub> 20	156	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVRSNLAWYQQKPG QAPRLIHDA SPRTAGIPARFSGSGSGTEFTLTINSLQSEDFA VYYCQQYNYWTPITFGQGTRLEIK
34E3	V <sub>L</sub> 21	157	QSVLTQPPMSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLP GTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDE ANYCCGTWDIGLSVWVFGGGKLTVL
4E4 9D4 1E11	V <sub>H</sub> 1	158	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQA PGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDN SKNTLFLQ MNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYHYHYGYGMAVWGQ GTTTVTVSS
1H7	V <sub>H</sub> 2	159	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQA PGKGLEWVGRIKSTTDGGTDDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLKTEDTAVYYCTDRTGYSISWSSYYYYYGM DVWG QGTTTVTVSS
2E7	V <sub>H</sub> 3	160	EVQLLES GGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSAISGSGGRITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDQREVG PYSSGWYDYYYGMDVW GQGTTTVTVSS

[0224]

클론 내에 포함됨	명칭	서열 번호	아미노산 서열
3B6	V <sub>H</sub> 4	161	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQA PGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYFCARDQMSIIMLRGVFPYYGMDVWG QGTTTVTVSS
3C8 12E8 5F5	V <sub>H</sub> 5	162	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVISYDGSHEYSADSVKGRFTISRDISKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCARERKRVMTSTLYYFYGMDVWGQG TTTVTVSS
4H6	V <sub>H</sub> 6	163	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQA PGKGLEWIGFIRSRAYGGTPEYAASVKGRFTISRDDSKTIAYL QMNSLKTEDTAVYFCARGRGIAARWDYWGQGLTVTVSS
9F5	V <sub>H</sub> 7	164	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQA PGKGLEWVGRIKSKTDGGTDTYAPVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLKAEDTAVYYCTDRTGYSISWSSYYYYYGMVWG QGTTTVTVSS
10E4	V <sub>H</sub> 8	165	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMYWVRQA PGQGLEWMGWISPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCVRGGYSGYAGLYSHYYGMDVWGQ GTTTVTVSS
11D11	V <sub>H</sub> 9	166	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSWVRQA PGKGLEWVGRIKSKTDGGTDTYAAPVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLKTEDTAVYFCTDRTGYSISWSSYYYYYGMVWG QGTTTVTVSS
11H9	V <sub>H</sub> 10	167	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGNAWMSWVRQA PGKGLEWVGRIKSKTDGGTDTYAAPVKGRFTISRDDSKNTLY LQMNSLKTEDTAVYYCTDRTGYSISWSSYYYYYGMVWG QGTTTVTVSS

[0225]



클론 내에 포함됨	명칭	서열 번호	아미노산 서열
12G8	V <sub>H</sub> 11	168	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSFGMHWRQA PGKGLEWVAVISFDGSIKYSVDSVKGRFTISRDNKNTLFLQ MNSLRAEDTAVYYCARDRLNYYDSSGYYHYKYYGLAVWGQ GTTVTVSS
13H2	V <sub>H</sub> 12	169	EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGYTFSTYSMNWVRQA PGKGLEWVSSISSSSSYRYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MSSLRAEDTAVYYCAREGVSGSSPYSISWYDYYGMDVWG QGTTVTVSS
32H7	V <sub>H</sub> 13	170	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKGLEWVAVIWDGSKYYADSVKGRFIISRDKSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARAGGIAAGLYYYYGMDVWGQGTTV TVSS
32H8	V <sub>H</sub> 14	171	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTAYLHWVRQA PGQGLEWMGWINPHSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVFYCARGRWLGFDYWGQGLTVTVSS
33E4	V <sub>H</sub> 15	172	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLSCAVYGGSFSGYYWSWIRQP PGKGLEWIGEINHSGGTKNPSLSKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYFCARGDVGFDFYWGQGLTVTVSS
33B5	V <sub>H</sub> 16	173	QVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCASGYTFTGYMHWVRQA PGQGLEWMGWINPNSGGTNYVQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCARNEYSSAWPLGYWGQGLTVTVSS
34E3	V <sub>H</sub> 17	174	QITLKESGPTLVKPTQTLTCTFSGFSLSTSGVGVAVIRQPP GKALEWLALIYWTDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVLRMT NMDPLDTATYFCAHRPGGWFDPPWGQGLTVTVSS

[0226]

[0227]

표 3에 열거된 각각의 중쇄 가변 영역은 표 3에 제시된 임의의 경쇄 가변 영역과 결합되어 항원 결합 단백질을 형성할 수 있다. 이런 조합의 실례에는 V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17 중에서 한 가지와 결합된 V<sub>H</sub>1; V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17 중에서 한 가지와 결합된 V<sub>H</sub>2; V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17 중에서 한 가지와 결합된 V<sub>H</sub>3 등이 포함된다.

[0228]

일부 경우에, 항원 결합 단백질은 표 3에 열거된 것들로부터 적어도 1개의 중쇄 가변 영역 및/또는 1개의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 표 3에 열거된 것들로부터 적어도 2개의 상이한 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이런 항원 결합 단백질의 실례는 (a) 1개의 V<sub>H</sub>1, 그리고 (b) V<sub>H</sub>2, V<sub>H</sub>3, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 또는 V<sub>H</sub>13 중에서 한 가지를 포함한다. 다른 실례는 (a) 1개의 V<sub>H</sub>2, 그리고 (b) V<sub>H</sub>1, V<sub>H</sub>3, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 또는 V<sub>H</sub>13 중에서 한 가지를 포함한다. 또 다른 실례는 (a) 1개의 V<sub>H</sub>3, 그리고 (b) V<sub>H</sub>1, V<sub>H</sub>2, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 또는 V<sub>H</sub>13 중에서 한 가지 등을 포함한다. 이런 항원 결합 단백질의 또 다른 실례는 (a) 1개의 V<sub>L</sub>1, 그리고 (b) V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17, V<sub>L</sub>18,

V<sub>L</sub>19, V<sub>L</sub>20, 또는 V<sub>L</sub>21 중에서 한 가지를 포함한다. 이런 항원 결합 단백질의 또 다른 실례는 (a) 1개의 V<sub>L</sub>2, 그리고 (b) V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, V<sub>L</sub>17, V<sub>L</sub>18, V<sub>L</sub>19, V<sub>L</sub>20, 또는 V<sub>L</sub>21 중에서 한 가지를 포함한다. 이런 항원 결합 단백질의 또 다른 실례는 (a) 1개의 V<sub>L</sub>3, 그리고 (b) V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, V<sub>L</sub>17, V<sub>L</sub>18, V<sub>L</sub>19, V<sub>L</sub>20, 또는 V<sub>L</sub>21 중에서 한 가지 등을 포함한다.

[0229] 중쇄 가변 영역의 다양한 조합이 경쇄 가변 영역의 임의의 다양한 조합과 결합될 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다.

[0230] 다른 경우에, 항원 결합 단백질은 2개의 동일한 경쇄 가변 영역 및/또는 2개의 동일한 중쇄 가변 영역을 보유한다. 실례로써, 항원 결합 단백질은 표 3에 열거된 바와 같은 경쇄 가변 영역의 쌍 및 중쇄 가변 영역의 쌍과 공동으로, 2개의 경쇄 가변 영역 및 2개의 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체 또는 면역학적으로 기능적 단편일 수 있다.

[0231] 본 명세서에서 제시된 일부 항원 결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산 잔기에서만, V<sub>H</sub>1, V<sub>H</sub>2, V<sub>H</sub>3, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 그리고 V<sub>H</sub>13으로부터 선택된 중쇄 가변 도메인의 서열과 상이한 아미노산의 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 이런 서열 차이는 독립적으로, 1개 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환이고, 이들 결실, 삽입 및/또는 치환은 전술한 가변 도메인 서열과 비교하여 15개 이하의 아미노산 변화를 유발한다. 일부 항원 결합 단백질에서 중쇄 가변 영역은 V<sub>H</sub>1, V<sub>H</sub>2, V<sub>H</sub>3, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 그리고 V<sub>H</sub>13의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산의 서열을 포함한다.

[0232] 일정한 항원 결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산 잔기에서만, V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17로부터 선택된 경쇄 가변 도메인의 서열과 상이한 아미노산의 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 각각의 이런 서열 차이는 독립적으로, 1개 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환이고, 이들 결실, 삽입 및/또는 치환은 전술한 가변 도메인 서열과 비교하여 15개 이하의 아미노산 변화를 유발한다. 일부 항원 결합 단백질에서 경쇄 가변 영역은 V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 또는 V<sub>L</sub>17의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산의 서열을 포함한다.

[0233] 추가의 경우에, 항원 결합 단백질은 경쇄와 중쇄 가변 도메인의 아래의 대합 (pairing)을 포함한다: VL1과 VH1, VL2와 VH2, VL3과 VH3, VL4와 VH4, VL5와 VH5, VL6과 VH1, VL7과 VH6, VL8과 VH5, VL9와 VH1, VL10과 VH7, VL11과 VH8, VL12와 VH9, VL12와 VH10, VL13과 VH5, VL14와 VH11, VL15와 VH12, VL16와 VH13, 그리고 VL17과 VH13. 일부 경우에, 이들 대합에서 항원 결합 단백질은 특정 가변 도메인과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0234] 또 다른 항원 결합 단백질, 예를 들면, 항체 또는 면역학적으로 기능적 단편에는 앞서 기술된 바와 같은 변이체 중쇄와 변이체 경쇄의 변이체 형태가 포함된다.

[0235] CDR

[0236] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 하나 이상의 CDR이 합체되고, 삽입되고 및/또는 결합되는 폴리펩티드이다. 항원 결합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 CDR을 보유할 수 있다. 따라서 항원 결합 단백질은 예로써, 1개의 중쇄 CDR1 ("CDRH1"), 및/또는 1개의 중쇄 CDR2 ("CDRH2"), 및/또는 1개의 중쇄 CDR3 ("CDRH3"), 및/또는 1개의 경쇄 CDR1 ("CDRL1"), 및/또는 1개의 경쇄 CDR2 ("CDRL2"), 및/또는 1개의 경쇄 CDR3 ("CDRL3")을 보유할 수 있다. 일부 항원 결합 단백질은 CDRH3과 CDRL3 둘 모두를 보유한다. 특정한 중쇄와 경쇄 CDR은 각각, 표 4A와 4B에서 확인된다.

[0237] 소정의 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)과 골격 영역 (FR)은 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991에서 Kabat 등에 의해 기술된 시스템을 이용하여 확인될 수 있다. 본 명세서에서 제시된 일정한 항체는 표 4A (CDRH)와 표 4B (CDRL)에 제공된 하나 이상의 CDR의 아미노산 서열에 동일하거나, 또는 실질적인 서열 동일성을

갖는 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다.

표 4

표 4A: 예시적인 중쇄 CDR 아미노산 서열

Alt Num	서열 번호	참조물 내에 포함됨	명칭	서열
42	73	1E11HCDR1 4E4HCDR1 9D4HCDR1 12G8HCDR1	CDRH 1-1	SFGMH
43	76	1H7HCDR1 9F5HCDR1 11D11HCDR1 11H9HCDR1	CDRH 1-2	NAWMS
44	79	2E7HCDR1	CDRH 1-3	SYAMS
45	82	3B6HCDR1	CDRH 1-4	GYMH
46	85	3C8HCDR1 5F5HCDR1 12E8HCDR1	CDRH 1-5	SYGMH
47	88	4H6HCDR1	CDRH 1-6	DYAMS
48	92	10E4HCDR1	CDRH 1-7	DYYMY
49	97	13H2HCDR1	CDRH 1-8	TYSMN
50	100	32H7HCDR1	CDRH 1-9	SYGMH
51	74	1E11HCDR2 4E4HCDR2 9D4HCDR2 12G8HCDR2	CDRH 2-1	VISFDGSIKYSVDSVKG
52	77	1H7HCDR2	CDRH 2-2	RIKSTTDGGTTDYAAPVKG
53	80	2E7HCDR2	CDRH 2-3	AISGSGGRTYYADSVKG
54	83	3B6HCDR2	CDRH 2-4	WINPNSGGTNYAQKFQG

[0238]

Alt Num	서열 번호	참조물 내에 포함됨	명칭	서열
55	86	3C8HCDR2 5F5HCDR2 12E8HCDR2	CDRH 2-5	VISYDGSHEsyADSVKG
56	89	4H6HCDR2	CDRH 2-6	FIRSRAYGGTPEYAASVKG
57	91	9F5HCDR2	CDRH 2-7	RIKSKTDGGTTDYTAPVKG
58	93	10E4HCDR2	CDRH 2-8	WISPNSGGTNYAQKFQG
59	95	11D11HCDR2 11H9HCDR2	CDRH 2-9	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
60	98	13H2HCDR2	CDRH 2-10	SISSSSSYRYADSVKG
61	101	32H7HCDR2	CDRH 2-11	VIWYDGSNKYYADSVKG
62	75	1E11HCDR3 4E4HCDR3 9D4HCDR3	CDRH 3-1	DRLNYDSSGYHYKYGMV
63	78	1H7HCDR3 9F5HCDR3 11D11HCDR3 11H9HCDR3	CDRH 3-2	DRTGYSISWSSYYYYGMDV
64	81	2E7HCDR3	CDRH 3-3	DQREVGPySSGWYDYYGMDV
65	84	3B6HCDR3	CDRH 3-4	DQMSIIMLRGVFPYYGMDV
66	87	3C8HCDR3 5F5HCDR3 12E8HCDR3	CDRH 3-5	ERKRVTMSTLYYFYGMDV
67	90	4H6HCDR3	CDRH 3-6	GRGIAARWDY
68	94	10E4HCDR3	CDRH 3-7	GGYSGYAGLYSHYYGMDV
69	96	12G8HCDR3	CDRH 3-8	DRLNYDSSGYHYKYGLAV
70	99	13H2HCDR3	CDRH 3-9	EGVSGSPYSISWYDYYGMDV
71	102	32H7HCDR3	CDRH 3-10	AGGIAAGLYYYGMDV

[0239]



표 4B: 예시적인 경쇄 CDR 아미노산 서열

Alt Num	서열 번호	참조물 내에 포함됨	명칭	서열
72	42	1E11LCD1 4E4LCD1 9D4LCD1 12G8LCD1	CDRL 1-1	SGSSSNIGNNYVS
73	45	1H7LCD1 9F5LCD1 11D11LC1 11H9LCD1	CDRL 1-2	SGSSSNIGSNYYVY
74	48	2E7LCD1	CDRL 1-3	RASQGIRNDLG
75	51	3B6LCD1	CDRL 1-4	QGDSLRSFYAS
76	54	3C8LCD1	CDRL 1-5	KSSQSLLSAGKTYLY
77	57	4H6LCD1	CDRL 1-6	RSSQSLLSFGYNYLD
78	60	5F5LCD1	CDRL 1-7	KSSQSLLSHGKTYLY
79	62	10E4LCD1	CDRL 1-8	SGSSSNIGSNTVN
80	65	12E8LCD1	CDRL 1-9	KSSQSLLSHGGRNYLY
81	66	13H2LCD1	CDRL 1-10	RASQGIRKDLG
82	69	32H7 LCD1 32H7m LCD1	CDRL 1-11	RASQSVSSGYLT
83	43	1E11LCD2 4E4LCD2 9D4LCD2 12G8LCD2	CDRL 2-1	DNNKRPS
84	46	1H7LCD2	CDRL 2-2	RSNQRPS
85	49	2E7LCD2	CDRL 2-3	AASSLQS
86	52	3B6LCD2	CDRL 2-4	GKNNRPS

[0240]

Alt Num	서열 번호	참조물 내에 포함됨	명칭	서열
87	55	3C8LCD2 5F5LCD2 12E8LCD2	CDRL 2-5	EVSNRFS
88	58	4H6LCD2	CDRL 2-6	LGSNRAS
89	61	9F5LCD2 11D11LC2 11H9LCD2	CDRL 2-7	RNNQRPS
90	63	10E4LCD2	CDRL 2-8	TNNQRPS
91	67	13H2LCD2	CDRL 2-9	GASSLQS
92	70	32H7 LCD2 32H7m LCD2	CDRL 2-10	GASSRAT
93	44	1E11LCD3 4E4LCD3 9D4LCD3 12G8LCD3	CDRL 3-1	GTWDSRLSAVV
94	47	1H7LCD3 9F5LCD3 11D11LC3 11H9LCD3	CDRL 3-2	AAWDDSLSGWV
95	50	2E7LCD3	CDRL 3-3	LQYNIYPWT
96	53	3B6LCD3	CDRL 3-4	NSRDSSVYHLV
97	56	3C8LCD3 5F5LCD3 12E8LCD3	CDRL 3-5	MQSFPLPLT
98	59	4H6LCD3	CDRL 3-6	MQALQTPFT
99	64	10E4LCD3	CDRL 3-7	AARDESLNGVV
100	68	13H2LCD3	CDRL 3-8	LQYNSFPWT
101	71	32H7 LCD3	CDRL 3-9	QQYGNLSCR

[0241]

Alt Num	서열 번호	참조물 내에 포함됨	명칭	서열
102	72	32H7m LCD3	CDRL 3-10	QQYGNLSLR

[0242]

[0243]

자연-발생 항체 내에서 CDR의 구조와 특성은 앞서 기술되었다. 간단히 말하면, 전통적인 항체에서, CDR은 중쇄와 경쇄 가변 영역에서 골격 내에 끼워 넣어지고, 여기서 이들은 항원 결합과 인식을 책임지는 영역을 구성한다. 가변 영역은 골격 영역 (Kabat *et al.*, 1991, *supra*; 그리고 Chothia and Lesk, 1987, *supra*에 의해 지정된 골격 영역 1-4, FR1, FR2, FR3, 그리고 FR4) 내에 적어도 3개의 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함한다 (참조: Kabat *et al.*, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MD; 그리고 Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia *et al.*, 1989, *Nature* 342: 877-883). 하지만, 본 명세서에서 제시된 CDR은 전통적인 항체 구조의 항원 결합 도메인을 정의하는데 이용될 뿐만 아니라, 본 명세서에서 기술된 바와 같이 다양한 다른 폴리펩티드 구조에 끼워 넣어질 수 있다.

[0244]

한 측면에서, 본 명세서에서 제시된 CDR은 (A) (i) 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH1; (ii) 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129

로 구성된 군에서 선택되는 CDRH2; (iii) 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고 123으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH3; 그리고 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 또는 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 아미노산의 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRH로 구성된 군에서 선택되는 CDRH; (B) (i) 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환 (가령, 보존성 아미노산 치환), 또는 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 아미노산의 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 선택되는 CDRL이다.

[0245] 다른 측면에서, 항원 결합 단백질은 표 4A와 4B에 열거된 CDR 중에서 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개 변이체 형태를 포함하고, 이들 각각은 표 4A와 4B에 열거된 CDR 서열에 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는다. 일부 항원 결합 단백질은 표 4A와 4B에 열거된 CDR 중에서 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개를 포함하고, 이들 각각은 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산에 의해, 이들 표에 열거된 CDR과 상이하다.

[0246] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 제시된 CDR은 관련된 단일클론 항체의 그룹으로부터 유래된 공통 서열을 포함한다. 본 명세서에서, "공통 서열"은 다수의 서열 간에 공통적인 보존된 아미노산, 그리고 소정의 아미노산 서열 내에서 변하는 가변 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 지칭한다. 제시된 CDR 공통 서열은 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2와 CDRL3 각각에 상응하는 CDR을 포함한다.

[0247] 또 다른 측면에서, 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2와 CDRL3의 아래의 조합을 포함한다: 서열 번호 42, 43, 그리고 44; 서열 번호 45, 46, 그리고 47; 서열 번호 48, 49, 그리고 50; 서열 번호 51, 52, 그리고 53; 서열 번호 54, 55, 그리고 56; 서열 번호 57, 58, 그리고 59; 서열 번호 60, 55, 그리고 56; 서열 번호 45, 61, 그리고 47; 서열 번호 62, 63, 그리고 64; 서열 번호 65, 55, 그리고 56; 서열 번호 66, 67, 그리고 68; 서열 번호 69, 70, 그리고 71; 그리고 서열 번호 69, 70, 그리고 72.

[0248] 추가의 측면에서, 항원 결합 단백질은 CDRH1, CDRH2와 CDRH3의 아래의 조합을 포함한다: 서열 번호 73, 74, 그리고 75; 서열 번호 76, 77, 그리고 78; 서열 번호 79, 80, 그리고 81; 서열 번호 82, 83, 그리고 84; 서열 번호 85, 86, 그리고 87; 서열 번호 88, 89, 그리고 90; 서열 번호 76, 91, 그리고 78; 서열 번호 92, 93, 그리고 94; 서열 번호 76, 95, 그리고 78; 서열 번호 73, 74, 그리고 96; 서열 번호 97, 98, 그리고 99; 그리고 서열 번호 100, 101, 그리고 102.

[0249] 다른 측면에서, 항원 결합 단백질은 CDRH1, CDRH2와 CDRH3과 함께 CDRL1, CDRL2와 CDRL3의 아래의 조합을 포함한다: 서열 번호 73, 74, 그리고 75와 함께 서열 번호 42, 43, 그리고 44; 서열 번호 76, 77, 그리고 78과 함께 서열 번호 45, 46, 그리고 47; 서열 번호 79, 80, 그리고 81과 함께 서열 번호 48, 49, 그리고 50; 서열 번호 82, 83, 그리고 84와 함께 서열 번호 51, 52, 그리고 53; 서열 번호 85, 86, 그리고 87과 함께 서열 번호 54, 55, 그리고 56; 서열 번호 88, 89, 그리고 90과 함께 서열 번호 57, 58, 그리고 59; 서열 번호 85, 86, 그리고 87과 함께 서열 번호 60, 55, 그리고 56; 서열 번호 76, 91, 그리고 78과 함께 서열 번호 45, 61, 그리고 47; 서열 번호 92, 93, 그리고 94와 함께 서열 번호 62, 63, 그리고 64; 서열 번호 76, 95, 그리고 78과 함께 서열 번호 45, 61, 그리고 47; 서열 번호 85, 86, 그리고 87과 함께 서열 번호 65, 55, 그리고 56; 서열 번호 73, 74, 그리고 96과 함께 서열 번호 42, 43, 그리고 44; 서열 번호 97, 98, 그리고 99와 함께 서열 번호 66, 67, 그리고 68; 서열 번호 100, 101, 그리고 102와 함께 서열 번호 69, 70, 그리고 71; 그리고 서열 번호 100, 101, 그리고 102와 함께 서열 번호 69, 70, 그리고 72.

[0250] 공통 서열은 항-CGRP R 항체의  $V_H$ 와  $V_L$ 에 상응하는 CDR의 표준 종족 분석 (standard phylogenetic analysis)을 이용하여 결정되었다. 공통 서열은  $V_H$  또는  $V_L$ 에 상응하는 동일한 서열 내에서 이들 CDR을 연속적으로 유지함으로써 결정되었다.

[0251] 도 3A, 3B, 4, 5A, 5B, 5C, 5D와 5E에 예시된 바와 같이, 본 명세서에서 제시된 다양한 항원 결합 단백질의 계통 분석 (lineage analysis)에서, 경쇄 CDR 그룹 K1, K2, K3, 그리고 K4 (도 3A와 3B), 경쇄 CDR 그룹 L1, L2, L3, 그리고 L4 (도 4), 그리고 중쇄 CDR 그룹 HC1 (도 5A), HC2 (도 5B), HC3 (도 5C), HC4 (도 5C), HC5 (도 5D)와 HC6 (도 5E)으로서 명명된 관련된 서열의 그룹이 산출되었다. 상기 그룹 중에서 일부는 경쇄 CDR 그룹 K1,4 (도 3A), K2,3 (도 3B), L1,2,3 (도 4), 그리고 LA11 (도 4), 그리고 중쇄 CDR 그룹 HCA와 HCB (도 5F)를 산출하기 위하여, 도 3A, 3B, 4, 그리고 5F에서 예시된 바와 같은 부가적 공통 서열을 산출하는데 이용되었다.

- [0253] 다양한 CDR 영역 그룹의 공통 서열은 하기에 제공된다:
- [0254] K1 공통
- [0255] CDR1 RASQGIRX<sub>1</sub>DLG (서열 번호 103), 여기서 X<sub>1</sub>은 N과 K로 구성된 군에서 선택된다.
- [0256] CDR2 X<sub>1</sub>ASSLQS (서열 번호 104), 여기서 X<sub>1</sub>은 A와 G로 구성된 군에서 선택된다.
- [0257] CDR3 LQYNX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>PWT (서열 번호 105), 여기서 X<sub>1</sub>은 I와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>2</sub>는 Y와 F로 구성된 군에서 선택된다.
- [0258] K4 공통
- [0259] CDR3 QQYGNLX<sub>1</sub>R (서열 번호 106), 여기서 X<sub>1</sub>은 S와 C로 구성된 군에서 선택된다.
- [0260] K1.4 공통
- [0261] CDR1 RASQX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GX<sub>5</sub>LX<sub>6</sub> (서열 번호 107), 여기서 X<sub>1</sub>은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 V와 I로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 S와 R로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 S, N과 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 Y와 D로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>6</sub>은 T와 G로 구성된 군에서 선택된다.
- [0262] CDR2 X<sub>1</sub>ASSX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub> (서열 번호 108), 여기서 X<sub>1</sub>은 G와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 R과 L로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 A와 Q로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>4</sub>는 T와 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0263] CDR3 X<sub>1</sub>QYX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub> (서열 번호 109), 여기서 X<sub>1</sub>은 Q와 L로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 G와 N으로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 N과 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 S, Y와 F로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 L과 P로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>6</sub>은 C, W와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>7</sub>은 R과 T로 구성된 군에서 선택된다.
- [0264] K3 공통
- [0265] CDR1 KSSQSLHXSX<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>YLY (서열 번호 110), 여기서 X<sub>1</sub>은 D와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 R과 K로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>3</sub>은 N과 T로 구성된 군에서 선택된다.
- [0266] K2.3 공통
- [0267] CDR1 X<sub>1</sub>SSQSLHXSX<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>YLY (서열 번호 111), 여기서 X<sub>1</sub>은 R과 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 F, D와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 Y, R과 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 N과 T로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>5</sub>는 D와 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0268] CDR2 X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>SNRX<sub>3</sub>S (서열 번호 112), 여기서 X<sub>1</sub>은 L과 E로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 G와 V로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>3</sub>은 A와 F로 구성된 군에서 선택된다.
- [0269] CDR3 MQX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>PX<sub>5</sub>T (서열 번호 113), 여기서 X<sub>1</sub>은 A와 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 L과 F로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 Q와 P로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 T와 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>5</sub>는 F와 L로 구성된 군에서 선택된다.
- [0270] Lm3 공통
- [0271] CDR2 RX<sub>1</sub>NQRPS (서열 번호 114), 여기서 X<sub>1</sub>은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0272] Lm1,2,3 공통
- [0273] CDR1 SGSSNIGX<sub>1</sub>NX<sub>2</sub>VX<sub>3</sub> (서열 번호 115), 여기서 X<sub>1</sub>은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 Y와 T로 구성된 군

에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 S, N과 Y로 구성된 군에서 선택된다.

- [0274] CDR2  $X_1X_2NX_3RPS$  (서열 번호 116), 여기서  $X_1$ 은 D, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 N과 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 K와 Q로 구성된 군에서 선택된다.
- [0275] CDR3  $X_1X_2X_3DX_4X_5LX_6X_7VV$  (서열 번호 117), 여기서  $X_1$ 은 G와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 T와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 R과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S와 N으로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_7$ 은 A와 G로 구성된 군에서 선택된다.
- [0276] LA11 공통
- [0277] CDR1  $X_1GX_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$  (서열 번호 118), 여기서  $X_1$ 은 S와 Q로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S이고,  $X_3$ 은 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, N이고,  $X_5$ 는 I와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 G와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 N과 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 Y와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 V와 A로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{11}$ 은 S, N과 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0278] CDR2  $X_1X_2NX_3RPS$  (서열 번호 119), 여기서  $X_1$ 은 D, G, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 N, K와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 K, N과 Q로 구성된 군에서 선택된다.
- [0279] CDR3  $X_1X_2X_3DX_4X_5X_6X_7X_8X_9V$  (서열 번호 120), 여기서  $X_1$ 은 G, N과 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 T, S와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 R과 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 L과 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 S, Y와 N으로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 A, H와 G로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_9$ 는 V와 L로 구성된 군에서 선택된다.
- [0280] HC1 공통
- [0281] CDR1  $X_1YYMX_2$  (서열 번호 121), 여기서  $X_1$ 은 G와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 H와 Y로 구성된 군에서 선택된다.
- [0282] CDR2  $WIX_1PNSGGTNYAQKFQG$  (서열 번호 122), 여기서  $X_1$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0283] CDR3  $X_1X_2X_3SX_4X_5X_6X_7X_8GX_9X_{10}X_{11}X_{12}YYX_{13}GMDV$  (서열 번호 123), 여기서  $X_1$ 은 D와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 Q와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 M과 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 I와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 I와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 M과 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, L이고,  $X_8$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, R이고,  $X_9$ 는 V와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 P와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 P와 H로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{13}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이다.
- [0284] HC2 공통
- [0285] CDR2  $RIKSX_1TDGGTTDYX_2APVKG$  (서열 번호 124), 여기서  $X_1$ 은 K와 T로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_2$ 는 T와 A로 구성된 군에서 선택된다.
- [0286] HC3 공통
- [0287] CDR1  $X_1YY_2MX_3$  (서열 번호 125), 여기서  $X_1$ 은 T와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 S와 A로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_3$ 은 N과 S로 구성된 군에서 선택된다.
- [0288] CDR2  $X_1ISX_2SX_3X_4X_5X_6YYADSVKG$  (서열 번호 126), 여기서  $X_1$ 은 S와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 S와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y와



R로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>6</sub>은 R과 T로 구성된 군에서 선택된다.

[0289] CDR3 X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>PYSX<sub>8</sub>X<sub>9</sub>WYDYYYGMDV (서열 번호 127), 여기서 X<sub>1</sub>은 E와 D로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 G와 Q로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 V와 R로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 S와 E로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 G와 V로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>6</sub>은 S와 G로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>7</sub>은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S이고, X<sub>8</sub>은 I와 S로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>9</sub>는 S와 G로 구성된 군에서 선택된다.

[0290] HC4 공통

[0291] CDR1 SX<sub>1</sub>GMH (서열 번호 128), 여기서 X<sub>1</sub>은 F와 Y로 구성된 군에서 선택된다.

[0292] CDR2 VISX<sub>1</sub>DGSX<sub>2</sub>KYX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>DSVKG (서열 번호 129), 여기서 X<sub>1</sub>은 F와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 I와 H로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 S와 Y로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>4</sub>는 V와 A로 구성된 군에서 선택된다.

[0293] CDR3 X<sub>1</sub>RX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>SX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>YYX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>YYGX<sub>12</sub>X<sub>13</sub>V (서열 번호 130), 여기서 X<sub>1</sub>은 D와 E로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 L과 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 N과 R로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 Y와 V로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 Y와 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>6</sub>은 D와 M으로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>7</sub>은 S와 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>8</sub>은 G와 L로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>9</sub>는 H와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>10</sub>은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고, X<sub>11</sub>은 K와 F로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>12</sub>는 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>13</sub>은 A와 D로 구성된 군에서 선택된다.

[0294] HCA 공통

[0295] CDR1 X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>MX<sub>4</sub> (서열 번호 131), 여기서 X<sub>1</sub>은 N과 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>은 A, Y와 F로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 W, A와 G로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>4</sub>는 S와 H로 구성된 군에서 선택된다.

[0296] CDR2 X<sub>1</sub>IX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>GX<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>VKG (서열 번호 132), 여기서 X<sub>1</sub>은 R, A와 V로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>은 K, S와 W로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 S, G, F와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, K와 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, T이고, X<sub>6</sub>은 D와 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>7</sub>은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>8</sub>은 T, R, I, N과 H로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>9</sub>는 T와 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>10</sub>은 D와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>11</sub>은 Y와 S로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>12</sub>는 T, A와 V로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>13</sub>은 A와 D로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>14</sub>는 P와 S로 구성된 군에서 선택된다.

[0297] CDR3 X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub>X<sub>17</sub>GX<sub>18</sub>X<sub>19</sub>V (서열 번호 133), 여기서 X<sub>1</sub>은 D, A와 E로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 R, Q와 G로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>3</sub>은 T, R, L, G와 K로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>4</sub>는 G, E, N, I와 R로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>5</sub>는 Y, V와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>6</sub>은 S, G, Y, A와 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>7</sub>은 I, P, D, A와 M으로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>8</sub>은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>9</sub>는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, W, S와 T로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>10</sub>은 S, G와 L로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>11</sub>은 S, G, L과 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>12</sub>는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, W와 Y로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>13</sub>은 Y와 H로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>14</sub>는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y와 D로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>15</sub>는 Y, K와 F로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>16</sub>은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고, X<sub>17</sub>은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고, X<sub>18</sub>은 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고 X<sub>19</sub>는 D와 A로 구성된 군에서 선택된다.

[0298] HCB 공통

[0299] CDR1 X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub> (서열 번호 134), 여기서 X<sub>1</sub>은 N, G, D, S와 A로 구성된 군에서 선택되고, X<sub>2</sub>는 A, F와 Y로 구성

된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 W, Y, A와 G로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 M과 L로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_5$ 는 S와 H로 구성된 군에서 선택된다.

[0300] CDR2  $X_1IX_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}G$  (서열 번호 135), 여기서  $X_1$ 은 R, W, A, V, S와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 K, N, S, W와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 S, P, G, F와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, K, T와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, T와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 D, N, H, S와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 G와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 T, G, R, I, N, H와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 T, K, R과 P로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 D, N, Y와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 Y와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 T, A와 V로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{14}$ 는 A, Q와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{15}$ 는 P, K와 S로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{16}$ 은 V와 F로 구성된 군에서 선택되고, 그리고  $X_{17}$ 은 K와 Q로 구성된 군에서 선택된다.

[0301] CDR3  $X_1X_2X_3X_4X_5SX_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}GX_{17}X_{18}V$  (서열 번호 136), 여기서  $X_1$ 은 D, G, A와 E로 구성된 군에서 선택되고,  $X_2$ 는 R, G와 Q로 구성된 군에서 선택되고,  $X_3$ 은 T, M, Y, R, L, G와 K로 구성된 군에서 선택되고,  $X_4$ 는 G, S, E, N, I와 R로 구성된 군에서 선택되고,  $X_5$ 는 Y, I, G, V와 A로 구성된 군에서 선택되고,  $X_6$ 은 S, I, Y, G, A와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_7$ 은 I, M, A, P와 D로 구성된 군에서 선택되고,  $X_8$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, S, L과 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_9$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, W, R, S와 T로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{10}$ 은 S, G와 L로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{11}$ 은 S, V, L, G와 Y로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{12}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, F, Y와 W로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{13}$ 은 Y, P, S와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{14}$ 는 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y, P, D와 H로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{15}$ 는 Y, K와 F로 구성된 군에서 선택되고,  $X_{16}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고,  $X_{17}$ 은 존재하거나 부재하고, 그리고 존재하면, Y이고, 그리고  $X_{18}$ 은 M과 L로 구성된 군에서 선택된다.

[0302] 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 상기 공통 서열 중에서 한 가지를 갖는 적어도 하나의 중쇄 CDR1, CDR2, 또는 CDR3을 포함한다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 상기 공통 서열 중에서 한 가지를 갖는 적어도 하나의 경쇄 CDR1, CDR2, 또는 CDR3을 포함한다. 다른 경우에, 항원 결합 단백질은 상기 공통 서열에 따른 적어도 2개의 중쇄 CDR 및/또는 상기 공통 서열에 따른 적어도 2개의 경쇄 CDR을 포함한다. 또 다른 경우에, 항원 결합 단백질은 상기 공통 서열에 따른 적어도 3개의 중쇄 CDR 및/또는 상기 공통 서열에 따른 적어도 3개의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0303] 예시적인 항원 결합 단백질

[0304] 한 측면에 따라서, (A) (i) 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH1; (ii) 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129로 구성된 군에서 선택되는 CDRH2; (iii) 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고 123으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH3; 그리고 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환, 또는 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 아미노산의 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRH로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDRH); (B) (i) 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; (iii) 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3; 그리고 (iv) 하나 이상, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 아미노산 치환, 또는 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 1개 이하의 아미노산의 결실 또는 삽입을 보유하는 (i), (ii)와 (iii)의 CDRL로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 경쇄 상보성 결정 영역 (CDRL); 또는 (C) (A)의 하나 이상의 중쇄 CDRH 및 (B)의 하나 이상의 경쇄 CDRL을 포함하는, CGRP R에 결합하는 분리된 항원-결합 단백질이 제시된다.

[0305] 또 다른 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) (i) 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH1; (ii) 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129로 구성된 군에서 선택되는 CDRH2; 그리고 (iii) 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고

고 123으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH3으로 구성된 군에서 선택되는 CDRH; (B) (i) 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69로 구성된 군에서 선택되는 CDRL1; (ii) 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL2; 그리고 (iii) 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72로 구성된 군에서 선택되는 CDRL3으로 구성된 군에서 선택되는 CDRL; 또는 (C) (A)의 하나 이상의 중쇄 CDRH 및 (B)의 하나 이상의 경쇄 CDRL을 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질은 (A) 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100의 CDRH1, 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129의 CDRH2, 그리고 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고 123의 CDRH3, 그리고 (B) 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69의 CDRL1, 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70의 CDRL2, 그리고 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72의 CDRL3을 포함할 수 있다.

[0306] 다른 구체예에서, 중쇄 가변 영역 ( $V_H$ )은 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖고, 및/또는  $V_L$ 은 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 진전된 구체예에서,  $V_H$ 는 서열 번호 158-170으로 구성된 군에서 선택되고, 및/또는  $V_L$ 은 서열 번호 137-153으로 구성된 군에서 선택된다.

[0307] 다른 측면에서, CGRP R의 CRLR과 RAMP1 성분 둘 모두로부터 아미노산 잔기로 형성된 에피토프에 특이적으로 결합하는 분리된 항원 결합 단백질이 제시된다.

[0308] 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 분리된 항원 결합 단백질은 본 명세서에서 제시된 CDRH 공통 서열 중에서 적어도 하나를 포함하는 첫 번째 아미노산 서열, 그리고 본 명세서에서 제시된 CDRL 공통 서열 중에서 적어도 하나를 포함하는 두 번째 아미노산 서열을 포함한다. 한 측면에서, 첫 번째 아미노산 서열은 CDRH 공통 서열 중에서 적어도 2개를 포함하고, 및/또는 두 번째 아미노산 서열은 CDRL 공통 서열 중에서 적어도 2개를 포함한다.

[0309] 일정한 구체예에서, 첫 번째와 두 번째 아미노산 서열은 서로에 공유 결합된다.

[0310] 진전된 구체예에서, 분리된 항원-결합 단백질의 첫 번째 아미노산 서열은 서열 번호 75, 78, 81, 84, 87, 90, 96, 99, 102, 그리고 123의 CDRH3, 서열 번호 74, 77, 80, 83, 86, 89, 91, 93, 95, 98, 101, 그리고 129의 CDRH2, 그리고 서열 번호 73, 76, 79, 82, 85, 88, 92, 97, 그리고 100의 CDRH1을 포함하고, 및/또는 분리된 항원 결합 단백질의 두 번째 아미노산 서열은 서열 번호 44, 47, 50, 53, 56, 59, 64, 68, 71, 그리고 72의 CDRL3, 서열 번호 43, 46, 49, 52, 55, 58, 61, 63, 67, 그리고 70의 CDRL2, 그리고 서열 번호 42, 45, 48, 51, 54, 57, 62, 65, 66, 그리고 69의 CDRL1을 포함한다.

[0311] 진전된 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A에 제시된 바와 같이, 중쇄 서열 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, 또는 H13의 적어도 2개의 CDRH 서열을 포함한다. 다른 진전된 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5B에 도시된 바와 같이, 경쇄 서열 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, 또는 L17의 적어도 2개의 CDRL 서열을 포함한다. 다른 진전된 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A에 도시된 바와 같이, 중쇄 서열 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, 또는 H13의 적어도 2개의 CDRH 서열, 그리고 표 5B에 제시된 바와 같이, 경쇄 서열 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, 또는 L17의 적어도 2개의 CDRL을 포함한다.

[0312] 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A에 제시된 바와 같이, 중쇄 서열 H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, 또는 H13의 CDRH1, CDRH2, 그리고 CDRH3 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5B에 제시된 바와 같이, 경쇄 서열 L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L12, L13, L14, L15, L16, 또는 L17의 CDRL1, CDRL2, 그리고 CDRL3 서열을 포함한다.

[0313] 또 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A와 5B에서 제시된 바와 같이, L1과 H1, 또는 L2와 H2, 또는 L3과 H3, 또는 L4와 H4, 또는 L5와 H5, 또는 L6과 H1, 또는 L7과 H6, 또는 L8과 H5, 또는 L9와 H1, 또는 L10과 H7, 또는 L11과 H8, 또는 L12와 H9, 또는 L12와 H10, 또는 L13과 H5, 또는 L14와 H11, 또는 L15와 H12, 또는 L16과 H13, 또는 L17과 H13의 6개 CDR 모두를 포함한다.

표 5

표 5A - 예시적인 중쇄 아미노산 서열 영역

접합 번호	전체 중쇄 그룹	전체 중쇄 서열 번호	중쇄 가변 영역 그룹	중쇄 가변 영역 서열 번호	CDRH1 서열 번호	CDRH2 서열 번호	CDRH3 서열 번호
1E11	H1	29	V <sub>H</sub> 1	158	73	74	75
1H7	H2	30	V <sub>H</sub> 2	159	76	77	78
2E7	H3	31	V <sub>H</sub> 3	160	79	80	81
3B6	H4	32	V <sub>H</sub> 4	161	82	83	84
3C8	H5	33	V <sub>H</sub> 5	162	85	86	87
4E4	H1	29	V <sub>H</sub> 1	158	73	74	75
4H6	H6	34	V <sub>H</sub> 6	163	88	89	90
5F5	H5	33	V <sub>H</sub> 5	162	85	86	87
9D4	H1	29	V <sub>H</sub> 1	158	73	74	75
9F5	H7	35	V <sub>H</sub> 7	164	76	91	78
10E4	H8	36	V <sub>H</sub> 8	165	92	93	94
11D11	H9	37	V <sub>H</sub> 9	166	76	95	78
11H9	H10	38	V <sub>H</sub> 10	167	76	95	78
12E8	H5	33	V <sub>H</sub> 5	162	85	86	87
12G8	H11	39	V <sub>H</sub> 11	168	73	74	96
13H2	H12	40	V <sub>H</sub> 12	169	97	98	99
32H7	H13	41	V <sub>H</sub> 13	170	100	101	102
32H7 CS	H13	41	V <sub>H</sub> 13	170	100	101	102
32H8			V <sub>H</sub> 14	171			
33B5			V <sub>H</sub> 15	172			
33E4			V <sub>H</sub> 16	173			

[0314]

접합 번호	전체 중쇄 그룹	전체 중쇄 서열 번호	중쇄 가변 영역 그룹	중쇄 가변 영역 서열 번호	CDRH1 서열 번호	CDRH2 서열 번호	CDRH3 서열 번호
34E3			V <sub>H</sub> 17	174			

[0315]

표 5B - 예시적인 경쇄 아미노산 서열 영역

참조 번호	전체 경쇄 그물	전체 경쇄 서열 번호	경쇄 가변 영역 그물	경쇄 가변 영역 서열 번호	CDRL1 서열 번호	CDRL2 서열 번호	CDRL3 서열 번호
1E11	L1	12	V <sub>L</sub> 1	137	42	43	44
1H7	L2	13	V <sub>L</sub> 2	138	45	46	47
2E7	L3	14	V <sub>L</sub> 3	139	48	49	50
3B6	L4	15	V <sub>L</sub> 4	140	51	52	53
3C8	L5	16	V <sub>L</sub> 5	141	54	55	56
4E4	L6	17	V <sub>L</sub> 6	142	42	43	44
4H6	L7	18	V <sub>L</sub> 7	143	57	58	59
5F5	L8	19	V <sub>L</sub> 8	144	60	55	56
9D4	L9	20	V <sub>L</sub> 9	145	42	43	44
9F5	L10	21	V <sub>L</sub> 10	146	45	61	47
10E4	L11	22	V <sub>L</sub> 11	147	62	63	64
11D11	L12	23	V <sub>L</sub> 12	148	45	61	47
11H9	L12	23	V <sub>L</sub> 12	148	45	61	47
12E8	L13	24	V <sub>L</sub> 13	149	65	55	56
12G8	L14	25	V <sub>L</sub> 14	150	42	43	44
13H2	L15	26	V <sub>L</sub> 15	151	66	67	68
32H7	L16	27	V <sub>L</sub> 16	152	69	70	71
32H7 CS	L17	28	V <sub>L</sub> 17	153	69	70	72
32H8			V <sub>L</sub> 18	154			
33B5			V <sub>L</sub> 19	155			
33E4			V <sub>L</sub> 20	156			

[0316]

참조 번호	전체 경쇄 그물	전체 경쇄 서열 번호	경쇄 가변 영역 그물	경쇄 가변 영역 서열 번호	CDRL1 서열 번호	CDRL2 서열 번호	CDRL3 서열 번호
34E3			V <sub>L</sub> 21	157			

[0317]

[0318]

한 측면에서, 본 명세서에서 제시된 분리된 항원-결합 단백질은 단일클론 항체, 다중클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 다중특이적 항체, 또는 이들의 항체 항원 결합 단편일 수 있다.

[0319]

다른 구체예에서, 본 명세서에 제시된 분리된 항원-결합 단백질의 항체 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, 디아바디, 또는 단일 사슬 항체 분자일 수 있다.

[0320]

진전된 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 분리된 항원 결합 단백질은 인간 항체이고 IgG1-, IgG2- IgG3- 또는



IgG4-유형일 수 있다.

- [0321] 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A-5B에서 열거된 바와 같은 경쇄 또는 중쇄 폴리펩티드만으로 구성된다. 일부 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표 5A-5B에서 열거된 것들과 같은 경쇄 가변 또는 중쇄 가변 도메인만으로 구성된다. 이런 항원 결합 단백질은 하나 이상의 PEG 분자로 폐길화 (pegylation)될 수 있다.
- [0322] 또 다른 측면에서, 본 명세서에 제시된 분리된 항원-결합 단백질은 표지화 기에 결합될 수 있고, 그리고 본 명세서에 제시된 분리된 항원-결합 단백질 중에서 한 가지의 항원 결합 단백질과, 인간 CGRP R의 세포의 부분의 결합에 대하여 경쟁할 수 있다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 분리된 항원 결합 단백질은 환자에 투여될 때, 단핵구 주화성 (chemotaxis)을 감소시키거나, 종양 내로 단핵구 이동을 저해하거나, 또는 종양 내에서 종양 연관된 대식세포의 축적과 기능을 저해할 수 있다.
- [0323] 당업자가 인지하는 바와 같이, 서술된 서열로부터 하나 이상의 CDR을 포함하는 임의의 항원 결합 단백질의 경우에, 서술된 서열로부터 독립적으로 선택되는 CDR의 임의의 조합이 유용하다. 따라서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 독립적으로 선택된 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질이 산출될 수 있다. 하지만, 당업자가 인지하는 바와 같이, 특정 구체예는 일반적으로, 비-경쟁적인 CDR의 조합을 이용한다. 가령, 항원 결합 단백질은 일반적으로, 2개의 CDR2 영역 등으로 만들어지지 않는다.
- [0324] 제시된 항원 결합 단백질 중에서 일부는 하기에 더욱 상세하게 논의된다.
- [0325] 항원 결합 단백질 및 결합 에피토프와 결합 도메인
- [0326] 항원 결합 단백질이 에피토프, 예를 들면, CGRP R, 예를 들면, CGRP R의 세포외 도메인의 한쪽 또는 양쪽 성분에 결합하는 것으로 일컬어질 때, 의미되는 것은 상기 항원 결합 단백질이 CRLR, RAMP1, 또는 CRLR과 RAMP1의 전장 부분 상에 존재할 수 있는 CGRP R의 특정 일부분에 특이적으로 결합한다는 것이다. 항원 결합 단백질이 CRLR에만 결합하는 경우에 (RAMP1에 결합하지 않음), 상기 항원 결합 단백질은 CGRP R에 선별적으로 결합할 것으로 예상되지 않는데, 그 이유는 CRLR이 특히, AM1 및 AM1 수용체와 공유되기 때문이다. 유사하게, 항원 결합 단백질이 RAMP1에만 결합하는 경우에 (CRLR에 결합하지 않음), 상기 항원 결합 단백질은 CGRP R에 선별적으로 결합할 것으로 예상되지 않는데, 그 이유는 RAMP1이 특히, AMY1 수용체와 공유되기 때문이다. 항원 결합 단백질이 CRLR과 RAMP1 둘 모두와 상호작용하는 경우에, 상기 항원 결합 단백질은 CRLR과 RAMP1 둘 모두에서 잔기, 또는 잔기의 서열, 또는 영역에 결합할 것으로 예상된다. 전술한 구체예 중에서 어느 것에서도 항원 결합 단백질이 CRLR 또는 RAMP1 내에서 모든 잔기에 접촉할 것으로 예상되지는 않는다. 유사하게, CRLR, RAMP1 또는 이들의 세포외 도메인 내에서 모든 아미노산 치환 또는 결실이 결합 친화성에 현저한 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다.
- [0327] 예로써, 실시예 10에서 상술된 방법은 다중결합 수용체, 예를 들면, CGRP R의 어떤 영역이 선택된 항원 결합 단백질에 결합에 관여하는 지를 평가하는데 이용될 수 있다.
- [0328] 경쟁하는 항원 결합 단백질
- [0329] 다른 측면에서, CGRP R에 특이적인 결합에 대하여, 앞서 기술된 에피토프에 결합하는 예시된 또는 "참조물" 항체 또는 기능적 단편 중의 한 가지와 경쟁하는 항원 결합 단백질이 제시된다. 이런 항원 결합 단백질은 또한, 본 명세서에서 예시된 항원 결합 단백질 중의 한 가지와 동일한 에피토프, 또는 중복 에피토프에 결합할 수 있다. 예시된 또는 참조물 항원 결합 단백질과 경쟁하거나, 또는 이들 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질과 단편은 유사한 기능적 특성을 나타낼 것으로 예상된다. 이들 예시된 항원 결합 단백질과 단편에는 표 2A, 2B, 3, 4A, 4B, 5A와 5B에 제시된 중쇄와 경쇄, 가변 영역 도메인  $V_L1-V_L17$ 와  $V_H1-V_H13$ , 그리고 CDR을 포함하는 것들이 포함된다. 따라서 특정 실험으로써, (a) 표 5A와 5B에 제시된 항체에 대하여 열거된 전체 6개의 CDR; (b)  $V_L1-V_L17$  및  $V_H1-V_H13$ 에서 선택되고 표 5A와 5B에 제시된 항체에 대하여 열거된  $V_H$ 와  $V_L$ ; 또는 (c) 표 5A와 5B에 제시된 항체에 대하여 특정된 바와 같은 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항체와 경쟁하는 것들을 포함하는 항원 결합 단백질이 제시된다. 적절한 참조물 항체의 다른 실험에는 서열 번호 158-170으로서 확인된 임의의 서열에 상응하는 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고 서열 번호 137-153으로서 확인된 임의의 서열에 상응하는 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 것들이 포함된다.
- [0330] 결합 경쟁은 예로써, 비닝 (Binning) 분석법, 예를 들면, 하기 실시예 7에서 기술된 Biacore 분석법을 이용하여 평가될 수 있다. 상기 실시예에서, 본 명세서에서 기술된 19개의 항체가 6개의 "참조물" 항체 -- 5개의 중화 항체 (11D11, 3B6, 4H6, 12G8, 그리고 9F5) 및 1개의 비-중화 항체 (34E3) 각각에 대하여 조사되었다. 표 13에

제시된 분석 결과는 조사된 중화 항체 (1E11, 1H7, 2E7, 3B6, 3C8, 4E4, 4H6, 5F5, 9D4, 9F5, 10E4, 11D11, 11H9, 12E8, 12G8, 13H2와 32H7) 전부가 조사된 비-중화 항체 (32H8, 33B5, 33E4와 34E3)에 의해 결합되는 CGRP R의 영역과 상이한, CGRP R의 본질적으로 동일한 영역에 결합한다는 것을 지시한다. 이들 데이터에 기초하여, 임의의 중화 항체, 특히 실시예 7에서 기술된 분석법에서 고정된 임의의 중화 항체 --- 11D11, 3B6, 4H6, 12G8, 그리고 9F5는 경쟁 분석법에서 예시적인 참조물 항원 결합 단백질을 만들어낼 것이다.

[0331] 단일클론 항체

[0332] CGRP R에 결합하는 단일클론 항체를 포함하는 항원 결합 단백질이 제시된다. 단일클론 항체는 예로써, 면역화 일정의 완결후 유전자도입 동물로부터 수확된 비장 세포를 영속화시킴으로써, 당분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 비장 세포는 예로써, 이들을 골수종 세포와 융합하여 하이브리도마를 생산함으로써, 당분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 영속화될 수 있다. 하이브리도마-생산 융합 절차에서 이용을 위한 골수종 세포는 바람직하게는, 비-항체-생산성이고, 높은 융합 효율을 갖고, 그리고 효소 결합성이며, 따라서 이들은 원하는 융합된 세포 (하이브리도마)만의 성장을 지원하는 일정한 선별적인 배지에서 성장할 수 없다. 생쥐 융합에 이용을 위한 적절한 세포주의 실례에는 Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7과 S194/5XX0 Bul이 포함된다; 쥐 융합에 이용되는 세포주의 실례에는 R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F와 4B210이 포함된다. 세포 융합에 유용한 다른 세포주는 U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2와 UC729-6이다. 단일클론 항체를 제조하는 예시적인 방법은 하기 실시예 2에서 기술된다.

[0333] 일부 경우에, 하이브리도마 세포주는 동물 (가령, 인간 면역글로불린 서열을 갖는 유전자도입 동물)을 CGRP R 면역원으로 면역화시키고; 면역화된 동물로부터 비장 세포를 수확하고; 수확된 비장 세포를 골수종 세포주에 융합하여 하이브리도마 세포를 산출하고; 하이브리도마 세포로부터 하이브리도마 세포주를 확립하고, 그리고 CGRP R에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 확인함으로써 생산된다 (가령, 하기 실시예 1-3에서 기술된 바와 같이). 이런 하이브리도마 세포주, 그리고 이들에 의해 생산된 항-CGRP R 단일클론 항체는 본 출원의 특징이다.

[0334] 하이브리도마 세포주에 의해 분비된 단일클론 항체는 당분야에 공지된 기술을 이용하여 정제될 수 있다. 하이브리도마 또는 mAb는 예로써, 하기에 기술된 바와 같은 cAMP 분석을 이용하여, 특정한 특성, 예를 들면, CGRP를 발현하는 세포에 결합하는 능력, CGRP 리간드 또는 CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드의 결합을 차단하거나 간섭하는 능력, 또는 수용체를 기능적으로 차단하는 능력을 갖는 mAb를 확인하기 위하여 더욱 스크리닝될 수 있다.

[0335] 키메라와 인간화 항체

[0336] 전술한 서열에 기초된 키메라와 인간화 항체 역시 제시된다. 치료제로서 이용을 위한 단일클론 항체는 이용에 앞서 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 한 가지 실례는 키메라 항체인데, 이는 기능적 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄, 또는 이들의 면역학적으로 기능적 일부분을 생산하기 위하여 공유 결합되는 상이한 항체로부터 단백질 조각으로 구성되는 항체이다. 일반적으로, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분은 특정한 종으로부터 유래되거나, 또는 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이러한 서열에 상동한 반면, 상기 사슬(들)의 나머지 부분은 다른 종으로부터 유래되거나, 또는 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이러한 서열과 상동하다. 키메라 항체에 관련된 방법에 대하여, 예로써 미국 특허 No. 4,816,567; 그리고 Morrison *et al.*, 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855를 참조하고, 이들은 본 발명에 참조로서 편입된다. CDR 이식 (grafting)은 예로써, 미국 특허 No. 6,180,370, No. 5,693,762, No. 5,693,761, No. 5,585,089, 그리고 No. 5,530,101에서 기술된다.

[0337] 일반적으로, 키메라 항체를 만드는 목적은 의도된 환자 종으로부터 다수의 아미노산이 극대화되는 키메라를 산출하는 것이다. 한 가지 실례는 "CDR-이식된" 항체인데, 여기서 상기 항체는 특정한 종으로부터, 또는 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 하나 이상의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하고, 상기 항체 사슬(들)의 나머지 부분은 다른 종으로부터 유래되거나, 또는 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이러한 서열과 상동하다. 인간에서 이용을 위하여, 설치류 항체로부터 가변 영역 또는 선택된 CDR은 종종, 인간 항체 내로 이식되고, 인간 항체의 자연-발생 가변 영역 또는 CDR을 대체한다.

[0338] 키메라 항체의 한 가지 유용한 유형은 "인간화" 항체이다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 동물에서 최초 생성된 단일클론 항체로부터 생산된다. 이러한 단일클론 항체에서, 전형적으로 상기 항체의 비-항원 인식 부분으로부터 일정한 아미노산 잔기가 상응하는 아이소타입의 인간 항체에서 상응하는 잔기에 상동하도록 변형된다. 인간화는 예로써, 설치류 가변 영역의 적어도 일부분을 인간 항체의 상응하는 영역으로 치환함으로써 다양한 방

법을 이용하여 수행될 수 있다 (참조: 미국 특허 No. 5,585,089, 그리고 No. 5,693,762; Jones *et al.*, 1986, *Nature* 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, *Nature* 332:323-27; Verhoeven *et al.*, 1988, *Science* 239:1534-1536),

[0339] 한 측면에서, 본 명세서에 제시된 항체의 경쇄와 중쇄 가변 영역의 CDR (표 4 참조)은 동일하거나 상이한 계통 발생적 종으로부터 항체로부터 골격 영역 (FR)에 이식된다. 가령, 중쇄와 경쇄 가변 영역 V<sub>H</sub>1, V<sub>H</sub>2, V<sub>H</sub>3, V<sub>H</sub>4, V<sub>H</sub>5, V<sub>H</sub>6, V<sub>H</sub>7, V<sub>H</sub>8, V<sub>H</sub>9, V<sub>H</sub>10, V<sub>H</sub>11, V<sub>H</sub>12, 그리고 V<sub>H</sub>13, 및/또는 V<sub>L</sub>1, V<sub>L</sub>2, V<sub>L</sub>3, V<sub>L</sub>4, V<sub>L</sub>5, V<sub>L</sub>6, V<sub>L</sub>7, V<sub>L</sub>8, V<sub>L</sub>9, V<sub>L</sub>10, V<sub>L</sub>11, V<sub>L</sub>12, V<sub>L</sub>13, V<sub>L</sub>14, V<sub>L</sub>15, V<sub>L</sub>16, 그리고 V<sub>L</sub>17의 CDR은 공통 인간 FR에 이식될 수 있다. 공통 인간 FR을 산출하기 위하여, 여러 인간 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열로부터 FR이 공통 아미노산 서열을 확인하기 위하여 정렬될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 중쇄 또는 경쇄의 FR은 상이한 중쇄 또는 경쇄로부터 FR로 대체된다. 한 측면에서, 항-CGRP R 항체의 중쇄와 경쇄의 FR 내에서 드물게 나타나는 아미노산은 대체되지 않는 반면, 이들 FR 아미노산 중에서 나머지가 대체된다. "드물게 나타나는 아미노산"은 특정한 아미노산이 FR 내에서 통상적으로 관찰되지 않는 위치에서 존재하는 특정한 아미노산이다. 대안으로, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 특정 중쇄 또는 경쇄의 불변 영역과 상이한 불변 영역과 함께, 이러한 중쇄 또는 경쇄로부터 이식된 가변 영역이 이용될 수 있다. 다른 구체예에서, 이식된 가변 영역은 단일 사슬 Fv 항체의 일부이다.

[0340] 일정한 구체예에서, 인간 이외의 종으로부터 불변 영역은 하이브리드 항체를 생산하기 위하여 인간 가변 영역(들)과 함께 이용될 수 있다.

[0341] 완전한 인간 항체

[0342] 완전한 인간 항체 역시 제시된다. 인간을 항원에 노출시키지 않으면서 소정의 항원에 특이적인 완전한 인간 항체를 제조하는데 여러 방법이 가용하다 ("완전한 인간 항체"). 완전한 인간 항체의 생산을 수행하기 위하여 제공된 한 가지 특정한 수단은 생쥐 체액성 면역계의 "인간화"이다. 내인성 Ig 유전자가 비활성화된 생쥐 내로 인간 면역글로불린 (Ig) 좌위의 도입은 임의의 바람직한 항원으로 면역화될 수 있는 동물인 생쥐에서 완전한 인간 단일클론 항체 (mAb)를 생산하는 한 가지 수단이다. 완전한 인간 항체를 이용하면, 때때로 치료제로서 생쥐 또는 생쥐-유래된 mAb를 인간에 투여함으로써 유발될 수 있는 면역원성 반응과 알레르기 반응이 최소화될 수 있다.

[0343] 완전한 인간 항체는 내인성 면역글로불린 생산의 부재에서 인간 항체의 레퍼토리를 생산할 수 있는 유전자도입 동물 (통상적으로, 생쥐)을 면역화시킴으로써 생산될 수 있다. 이러한 목적을 위한 항원은 전형적으로, 6개 또는 그 이상의 연속적 아미노산을 갖고, 그리고 선택적으로 담체, 예를 들면, 합텐에 접합된다 (참조: Jakobovits *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551-2555; Jakobovits *et al.*, 1993, *Nature* 362:255-258; 그리고 Bruggermann *et al.*, 1993, *Year in Immunol.* 7:33). 이런 방법의 한 가지 실례에서, 유전자도입 동물은 그 내부에 생쥐 중쇄와 경쇄 면역글로불린 사슬을 인코딩하는 내인성 생쥐 면역글로불린 좌위를 무력화시키고, 그리고 인간 중쇄와 경쇄 단백질을 인코딩하는 인간 게놈 DNA 보유 좌위의 대형 단편을 생쥐 게놈 내로 삽입함으로써 생산된다. 인간 면역글로불린 좌위의 완전하지 않은 보체를 갖는 부분적으로 변형된 동물은 이후, 원하는 면역계 변형을 전부 갖는 동물을 획득하기 위하여 이중-교배된다. 면역원이 투여될 때, 이들 유전자도입 동물은 상기 면역원에 면역특이적이지만 가변 영역을 비롯하여 무린이 아닌 인간 아미노산 서열을 갖는 항체를 생산한다. 이런 방법의 더욱 상세를 위하여, 예로써 W096/33735와 W094/02602를 참조한다. 인간 항체를 만들기 위한 유전자도입 생쥐에 관련된 부가적인 방법은 미국 특허 No. 5,545,807; No. 6,713,610; No. 6,673,986; No. 6,162,963; No. 5,545,807; No. 6,300,129; No. 6,255,458; No. 5,877,397; No. 5,874,299와 No. 5,545,806; PCT 공개 W091/10741, W090/04036, 그리고 EP 546073B1과 EP 546073A1에서 기술된다.

[0344] 본 명세서에서 "HuMab" 생쥐로 지칭되는 앞서 기술된 유전자도입 생쥐는 내인성 [뮤]와 [카파] 사슬 좌위를 비활성화시키는 표적화된 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 ([뮤]와 [감마])와 [카파] 경쇄 면역글로불린 서열을 인코딩하는 인간 면역글로불린 유전자 미니좌위 (minilocus)를 보유한다 (Lonberg *et al.*, 1994, *Nature* 368:856-859). 따라서 상기 생쥐는 면역화에 응하여 생쥐 IgM 또는 [카파]의 감소된 발현을 나타내고, 그리고 도입된 인간 중쇄와 경쇄 도입유전자 (transgene)는 급의 전환 (class switching) 및 체세포 돌연변이 (somatic mutation)를 겪고 높은 친화성 인간 IgG [카파] 단일클론 항체를 산출한다 (Lonberg *et al.*, *supra.*; Lonberg and Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93; Harding and Lonberg, 1995, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546). HuMab 생쥐의 제조는 Taylor *et al.*, 1992, *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen *et al.*, 1993, *International Immunology* 5:647-656; Tuailon *et al.*, 1994, *J. Immunol.* 152:2912-2920;

Lonberg *et al.*, 1994, *Nature* 368:856-859; Lonberg, 1994, *Handbook of Exp. Pharmacology* 113:49-101; Taylor *et al.*, 1994, *International Immunology* 6:579-591; Lonberg and Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93; Harding and Lonberg, 1995, *Ann. N.Y Acad. Sci.* 764:536-546; Fishwild *et al.*, 1996, *Nature Biotechnology* 14:845-851에서 상세하게 기술된다; 전술한 참고문헌은 본 발명에 순전히 참조로서 편입된다. 또한, 미국 특허 No. 5,545,806; No. 5,569,825; No. 5,625,126; No. 5,633,425; No. 5,789,650; No. 5,877,397; No. 5,661,016; No. 5,814,318; No. 5,874,299; 그리고 No. 5,770,429; 미국 특허 No. 5,545,807; 국제 공개 번호 WO 93/1227; WO 92/22646; 그리고 WO 92/03918을 참조하고, 이들의 내용은 본 발명에 순전히 참조로서 편입된다. 이들 유전자도입 생쥐에서 인간 항체를 생산하는데 이용되는 기술은 WO 98/24893, 그리고 Mendez *et al.*, 1997, *Nature Genetics* 15:146-156에서도 기술되고, 이들은 본 발명에 참조로서 편입된다. 가령, HCo7과 HCo12 유전자도입 생쥐 혈통이 항-CGRP R 항체를 산출하는데 이용될 수 있다. 유전자도입 생쥐를 이용한 인간 항체의 생산에 관한 더욱 상세가 하기 실시예에 제공된다.

- [0345] 하이브리도마 기술을 이용하여, 원하는 특이성을 갖는 항원-특이적 인간 mAb가 유전자도입 생쥐, 예를 들면, 앞서 기술된 것들로부터 생산되고 선택될 수 있다. 이런 항체는 적절한 벡터와 숙주 세포를 이용하여 클로닝되고 발현되거나, 또는 상기 항체는 배양된 하이브리도마 세포로부터 수확될 수 있다.
- [0346] 완전한 인간 항체 역시 파지-전사 라이브러리 (phage-display library)로부터 유래될 수 있다 (Hoogenboom *et al.*, 1991, *J. Mol. Biol.* 227:381; 그리고 Marks *et al.*, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:581에서 개시된 바와 같이). 파지 전사 기술은 섬유상 박테리오파지의 표면 상에서 항체 레퍼토리의 전사, 그리고 선택 항원에 결합에 의한 파지의 차후 선택을 통하여 면역 선택 (immune selection)을 모방한다. 이와 같은 한 가지 기술은 PCT 공개 No. WO 99/10494 (본 발명에 참조로서 편입됨)에서 기술되는데, 상기 문헌에서는 이런 접근법을 이용한, MPL-와 msk-수용체에 대한 높은 친화성과 기능적 작용약 항체의 분리를 기술한다.
- [0347] 이중특이적 또는 이중기능적 항원 결합 단백질
- [0348] 앞서 기술된 바와 같은 하나 이상의 CDR 또는 하나 이상의 가변 영역을 포함하는 이중특이적 항체와 이중기능적 항체를 포함하는 항원 결합 단백질 역시 제시된다. 일부 경우에, 이중특이적 또는 이중기능적 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 다양한 방법에 의해 생산될 수 있다 (참조: Songsivilai and Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny *et al.*, 1992, *J. Immunol.* 148:1547-1553).
- [0349] 다양한 다른 형태
- [0350] 본 명세서에서 제시되는 항원 결합 단백질 중에서 일부는 앞서 기술된 항원 결합 단백질 (가령, 표 2-5에 열거된 서열을 갖는 것들)의 변이체 형태이다. 가령, 항원 결합 단백질 중에서 일부는 표 2-5에 열거된 중쇄 또는 경쇄, 가변 영역 또는 CDR 중에서 하나 이상에서 하나 이상의 보존성 아미노산 치환을 갖는다.
- [0351] 자연-발생 아미노산은 공통 측쇄 특성에 기초된 부류로 분류될 수 있다:
- [0352] 1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0353] 2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- [0354] 3) 산성: Asp, Glu;
- [0355] 4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0356] 5) 사슬 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 그리고
- [0357] 6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0358] 보존성 아미노산 치환은 이들 부류 중에서 한 가지의 구성원의 동일한 부류의 다른 구성원으로의 교체를 수반한다. 보존성 아미노산 치환은 비-자연-발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있고, 이들 잔기는 전형적으로, 생물학적 체계에서 합성보다는 화학적 펩티드 합성에 의해 통합된다. 이들에는 펩티드모방체 및 아미노산 모이어티의 다른 뒤집히거나 역전된 형태가 포함된다.
- [0359] 비-보존성 치환은 이들 부류 중에서 한 가지의 구성원의 다른 부류의 구성원으로의 교체를 수반한다. 이런 치환된 잔기는 인간 항체와 상동성인 항체의 영역 내로, 또는 상기 분자의 비-상동성 영역 내로 도입될 수 있다.



- [0360] 이런 변화를 만들 때, 일정한 구체예에 따라서, 아미노산의 수치 지수 (hydropathic index)가 고려될 수 있다. 단백질의 수치 프로파일 (hydropathic profile)은 각 아미노산에 수치 값 ("수치 지수")을 지정하고, 이후 펩티드 사슬을 따라서 이들 값을 반복적으로 평균함으로써 계산된다. 각 아미노산은 소수성과 전하 특징에 기초하여 수치 지수가 지정된다. 이들은 아래와 같다: 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신(-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르테이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 리신 (-3.9); 그리고 아르기닌 (-4.5).
- [0361] 단백질에 상호작용 생물학적 기능의 공여에서 수치 프로파일의 중요성은 당분야에서 이미 공지되어 있다 (참조: Kyte *et al.*, 1982, *J. Mol. Biol.* 157:105-131). 일정한 아미노산은 유사한 수치 지수 또는 스코어를 갖는 다른 아미노산을 대체하고 유사한 생물학적 활성을 여전히 유지할 수 있는 것으로 알려져 있다. 수치 지수에 기초된 변화를 만들 때, 일정한 구체예에서, 수치 지수가  $\pm 2$  내에 있는 아미노산의 치환이 포함된다. 일부 측면에서,  $\pm 1$  내에 있는 수치 지수가 포함되고, 그리고 다른 측면에서,  $\pm 0.5$  내에서 수치 지수가 포함된다.
- [0362] 또한, 유사 아미노산의 치환은 특히, 이렇게 산출된 생물학적으로 기능적 단백질 또는 펩티드가 본 출원에서처럼 면역학적 구체예에서 이용 목적으로 의도되는 경우에, 친수성의 기초에서 효과적으로 달성될 수 있는 것으로 당분야에 공지되어 있다. 일정한 구체예에서, 인접 아미노산의 친수성에 의해 지배되는, 단백질의 최대 국소 평균 친수성은 이의 면역원성 및 항원-결합 또는 면역원성, 다시 말하면, 상기 단백질의 생물학적 특성과 상관한다.
- [0363] 아래의 친수성 값이 이들 아미노산 잔기에 지정된다: 아르기닌 (+3.0); 리신 (+3.0); 아스파르테이트 (+3.0 $\pm$ 1); 글루타메이트 (+3.0 $\pm$ 1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민 (+0.2); 글리신(0); 트레오닌 (-0.4); 프롤린 (-0.5 $\pm$ 1); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5)과 트립토판 (-3.4). 유사한 친수성 값에 기초된 변화를 만들 때, 일정한 구체예에서, 친수성 값이  $\pm 2$  내에 있는 아미노산의 치환이 포함되고, 다른 구체예에서,  $\pm 1$  내에 있는 친수성 값이 포함되고, 그리고 또 다른 구체예에서,  $\pm 0.5$  내에 있는 친수성 값이 포함된다. 일부 경우에, 친수성의 기초에서 일차 아미노산 서열로부터 에피토프를 확인할 수도 있다. 이들 영역은 "에피토프 코어 영역"으로 지칭된다. 예시적인 보존성 아미노산 치환은 표 6에 제시된다.



표 6

표 6: 보존성 아미노산 치환

최초 잔기	예시적인 치환
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

[0364]

[0365]

당업자는 널리 공지된 기술을 이용하여 본 명세서에 제시된 폴리펩티드의 적절한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 당업자는 활성에 중요한 것으로 생각되지 않는 영역을 표적으로 함으로써 활성을 파괴하지 않으면서 변화될 수 있는 분자의 적절한 구역을 확인할 수 있다. 당업자는 또한, 유사한 폴리펩티드 간에 보존되는 이들 분자의 잔기와 부분을 확인할 수 있을 것이다. 진전된 구체예에서, 생물학적 활성 또는 구조에 중요할 수 있는 구역도 생물학적 활성을 파괴하지 않으면서, 또는 폴리펩티드 구조에 부정적인 영향을 주지 않으면서 보존성 아미노산 치환에 종속될 수 있다.

[0366]

추가적으로, 당업자는 활성 또는 구조에 중요한 유사한 폴리펩티드에서 잔기를 확인하는 구조-기능 연구를 재검토할 수 있다. 이런 비교를 고려하여, 유사한 단백질에서 활성 또는 구조에 중요한 아미노산 잔기에 상응하는 단백질에서 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 당업자는 이런 예측된 중요한 아미노산 잔기에 대하여 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수도 있다.

[0367]

당업자는 또한, 유사한 폴리펩티드에서 구조와 관련하여 3-차원 구조와 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 이런 정보를 고려하여, 당업자는 3차원 구조에 관하여 항체의 아미노산 잔기의 정렬을 예측할 수 있다. 당업자는 단백질의 표면 상에 존재할 것으로 예측되는 아미노산 잔기에 근본적인 변화를 만들지 않기로 결정할 수도 있는데, 그 이유는 이런 잔기가 다른 분자와의 중요한 상호작용에 관여할 수 있기 때문이다. 게다가, 당업자는 각각의 원하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 보유하는 검사 변이체를 산출할 수도 있다. 이들 변이

체는 이후, CGRP R 중화 활성에 대한 분석법 (하기 실시예 참조)을 이용하여 스크리닝되고, 따라서 어떤 아미노산이 변화될 수 있고 어떤 아미노산이 변화되지 않아야 하는 지에 관한 정보가 산출될 수 있다. 다시 말하면, 이런 일과적인 실험으로부터 수집된 정보에 기초하여, 당업자는 단독으로 또는 다른 돌연변이와 공동으로 추가의 치환이 회피되어야 하는 아미노산 위치를 용이하게 결정할 수 있다.

[0368] 다수의 과학 간행물이 2차 구조의 예측에 주목하였다 (참조: Moulton, 1996, *Curr. Op. in Biotech.* 7:422-427; Chou *et al.*, 1974, *Biochem.* 13:222-245; Chou *et al.*, 1974, *Biochemistry* 113:211-222; Chou *et al.*, 1978, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47:45-148; Chou *et al.*, 1979, *Ann. Rev. Biochem.* 47:251-276; and Chou *et al.*, 1979, *Biophys. J.* 26:367-384). 게다가, 2차 구조를 예측하는데 도움을 주는 컴퓨터 프로그램이 현재 가용하다. 2차 구조를 예측하는 한 가지 방법은 상동성 모델링 (homology modeling)에 기초된다. 가령, 30% 이상의 서열 동일성, 또는 40% 이상의 유사성을 갖는 2개의 폴리펩티드 또는 단백질은 유사한 구조적 위상을 가질 수 있다. 단백질 구조 데이터베이스 (PDB)의 최근 성장은 폴리펩티드 또는 단백질의 구조 내에서 잠재적인 숫자의 접힘을 비롯한 2차 구조의 향상된 예측성을 제공하였다 (참조: Holm *et al.*, 1999, *Nucl. Acid. Res.* 27:244-247). 소정의 폴리펩티드 또는 단백질 내에 제한된 숫자의 접힘이 존재하고, 그리고 임계적 숫자의 구조가 분석되면, 구조적 예측이 훨씬 정확해질 것으로 제안되었다 (Brenner *et al.*, 1997, *Curr. Op. Struct. Biol.* 7:369-376).

[0369] 2차 구조를 예측하는 부가적인 방법에는 "스레딩 (threading)" (Jones, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:377-387; Sippl *et al.*, 1996, *Structure* 4:15-19), "프로필 분석" (Bowie *et al.*, 1991, *Science* 253:164-170; Gribskov *et al.*, 1990, *Meth. Enzym.* 183:146-159; Gribskov *et al.*, 1987, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84:4355-4358), 그리고 "진화적 연쇄 (evolutionary linkage)" (참조: Holm, 1999, *supra*; 그리고 Brenner, 1997, *supra*)가 포함된다.

[0370] 일부 구체예에서, 아미노산 치환은 (1) 단백분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위한 결합 친화성을 변화시키고, (4) 리간드 또는 항원 결합 친화성을 변경하고, 및/또는 (4) 이런 폴리펩티드에 대한 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 공여하거나 변경하도록 만들어진다. 가령, 자연-발생 서열 내에서 단일 또는 복수 아미노산 치환 (일정한 구체예에서, 보존성 아미노산 치환)이 만들어질 수 있다. 분자가 접착을 형성하는 도메인(들) 외부에 위치하는 항체의 부분에서 치환이 만들어질 수 있다. 이런 구체예에서, 부모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시키지 않는 보존성 아미노산 치환 (가령, 부모 또는 고유 항원 결합 단백질을 특징짓는 2차 구조를 파괴하지 않는 하나 이상의 대체 아미노산)이 이용될 수 있다. 당분야에서 인정된 폴리펩티드 2차와 3차 구조의 실례는 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed.), 4, W. H. New York: Freeman and Company; *Introduction to Protein Structure* (Branden and Tooze, eds.), 1991, New York: Garland Publishing; 그리고 Thornton *et al.*, 1991, *Nature* 354:105에서 기술되고, 이들은 각각 본 발명에 참조로서 편입된다.

[0371] 부가적인 선호되는 항체 변이체에는 부모 또는 고유 아미노산 서열 내에서 하나 이상의 시스테인 잔기가 결실되거나, 또는 다른 아미노산 (가령, 세린)으로 치환되는 시스테인 변이체가 포함된다. 시스테인 변이체는 특히, 항체가 생물학적으로 활성 배좌로 재접합되어야 할 때 유용하다. 시스테인 변이체는 고유 항체보다 적은 시스테인 잔기를 가질 수 있고, 그리고 전형적으로, 대합되지 않은 시스테인에 기인하는 상호작용을 최소화시키기 위하여 짝수를 갖는다.

[0372] 제시된 중쇄와 경쇄, 가변 영역 도메인 및 CDR은 CGRP R에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 영역을 보유하는 폴리펩티드를 제조하는데 이용될 수 있다. 가령, 표 4와 5에 제시된 CDR 중에서 하나 이상이 분자 (가령, 폴리펩티드) 내로 공유적으로 또는 비-공유적으로 통합되어 면역접합체가 만들어질 수 있다. 면역접합체는 더욱 큰 폴리펩티드 사슬의 일부로서 CDR(들)을 통합하거나, 다른 폴리펩티드 사슬에 CDR(들)을 공유적으로 연결하거나, 또는 CDR(들)을 비-공유적으로 통합할 수 있다. 이들 CDR(들)은 면역접합체가 특정한 목적 항원 (가령, CGRP R 또는 이의 에피토프)에 특이적으로 결합할 수 있도록 한다.

[0373] 본 명세서에서 제시된 가변 영역 도메인과 CDR에 기초된 모방체 (가령, "펩티드 모방체" 또는 "펩티드모방체") 역시 제시된다. 이들 유사체는 펩티드, 비-펩티드, 또는 펩티드와 비-펩티드 영역의 조합일 수 있다 (Fauchere, 1986, *Adv. Drug Res.* 15:29; Veber and Freidinger, 1985, *TINS* p. 392; 그리고 Evans *et al.*, 1987, *J. Med. Chem.* 30:1229, 이들은 본 발명에서 순전히 참조로서 편입됨). 치료적으로 유용한 펩티드에 구조적으로 유사한 펩티드 모방체는 유사한 치료적 또는 예방적 효과를 산출하는데 이용될 수 있다. 이들 화합물은 종종, 컴퓨터 분자 모델링 (computerized molecular modeling)의 도움을 받아 개발된다. 일반적으로, 펩티드모방체는 원

하는 생물학적 활성, 예를 들면, CGRP R에 특이적으로 결합하는 능력을 나타내는 항체에 구조적으로 유사하지만, 하나 이상의 펩티드 연쇄가 당분야에 널리 공지된 방법에 의해,  $-CH_2NH-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH-CH-$ (cis와 trans),  $-COCH_2-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$ , 그리고  $-CH_2SO-$ 에서 선택되는 연쇄로 선택적으로 대체되는 단백질이다. 동일한 유형의 D-아미노산으로 공통 서열의 하나 이상의 아미노산의 체계적인 치환 (가령, L-리신 대신에 D-리신)이 더욱 안정한 단백질을 산출하기 위하여 일정한 구체예에서 이용될 수 있다. 이에 더하여, 공통 서열 또는 실질적으로 동일한 공통 서열 변이를 포함하는 속박된 펩티드는 예로써, 이러한 펩티드를 순환시키는 분자 내 이황화 가교를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 부가함으로써, 당분야에 공지된 방법에 의해 산출될 수 있다 (Rizo and Gierasch, 1992, *Ann. Rev. Biochem.* 61:387, 이는 본 발명에 참조로서 편집됨).

[0374] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질의 유도체 역시 제시된다. 유도체화된 항원 결합 단백질은 항체 또는 단편에 원하는 특성, 예를 들면, 특정 용도에서 증가된 반감기를 제공하는 임의의 분자 또는 물질을 포함할 수 있다. 유도체화된 항원 결합 단백질은 예로써, 검출가능 (또는 표지화) 모이어티 (가령, 방사성, 비색성, 항원성 또는 효소성 분자, 검출가능 비드 (가령, 자석 또는 전자코밀도 (가령, 금) 비드), 또는 다른 분자 (가령, 바이오틴 또는 스트렙타비딘)), 치료적 또는 진단적 모이어티 (가령, 방사성, 세포독성, 또는 제약학적으로 활성 모이어티)에 결합하는 분자, 또는 특정한 용도 (가령, 개체, 예를 들면, 인간 개체에 투여, 또는 기타 생체내 또는 시험관내 용도)를 위한 항원 결합 단백질의 적합성을 증가시키는 분자를 포함할 수 있다. 항원 결합 단백질을 유도체화시키는데 이용될 수 있는 분자의 실례에는 알부민 (가령, 인간 혈청 알부민)과 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 포함된다. 항원 결합 단백질의 알부민-연결된 및 폐쇄화된 유도체는 당분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 일정한 항원 결합 단백질에는 본 명세서에서 제시된 바와 같은 폐쇄화된 단일 사슬 폴리펩티드가 포함된다. 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 트랜스타이레틴(transthyretin, TTR) 또는 TTR 변이체에 접합되거나, 또는 달리 연결된다. TTR 또는 TTR 변이체는 예로써, 텍스트란, 폴리(n-비닐 피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동중중합체, 폴리프로필렌 산화물/에틸렌 산화물 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리에틸렌과 폴리비닐 알코올로 구성된 군에서 선택되는 화학물질로 화학적으로 변형될 수 있다.

[0375] 다른 유도체에는 예로써, CGRP R 결합 단백질의 N-말단 또는 C-말단에 융합된 이중기원 폴리펩티드를 포함하는 재조합 융합 단백질의 발현에 의한, CGRP R 결합 단백질의 다른 단백질 또는 폴리펩티드와의 공유 또는 집합 접합체가 포함된다. 가령, 접합된 펩티드는 이중기원 신호 (또는 리더) 폴리펩티드, 예를 들면, 효모 알파-인자 리더, 또는 펩티드, 예를 들면, 에피토프 태그일 수 있다. CGRP 항원 결합 단백질-보유 융합 단백질은 CGRP R 결합 단백질의 정제 또는 확인을 용이하게 하기 위하여 부가된 펩티드 (가령, 폴리-His)를 포함할 수 있다. CGRP R 결합 단백질은 또한, Hopp *et al.*, 1988, *Bio/Technology* 6:1204; 그리고 미국 특허 No. 5,011,912에서 기술된 바와 같이, FLAG 펩티드에 연결될 수 있다. FLAG 펩티드는 고도로 항원성이고, 그리고 특이적인 단일클론 항체 (mAb)에 의해 가역적으로 결합된 에피토프를 제공하여 발현된 재조합 단백질의 신속한 분석과 용이한 정제를 가능하게 한다. FLAG 펩티드가 소정의 폴리펩티드에 융합되는 융합 단백질을 제조하는데 유용한 시약은 상업적으로 가용하다 (Sigma, St. Louis, MO).

[0376] 하나 이상의 CGRP R 결합 단백질을 보유하는 소중합체가 CGRP R 길항약으로서 이용될 수 있다. 소중합체는 공유적으로-연결된 또는 비-공유적으로-연결된 이합체, 삼합체, 또는 더욱 높은 소중합체의 형태일 수 있다. 2개 또는 그 이상의 CGRP R 결합 단백질을 포함하는 소중합체가 이용에 고려되는데, 한 가지 실례는 동중이합체이다. 다른 소중합체에는 이형이합체, 동중삼합체, 이형삼합체, 동중사합체, 이형사합체 등이 포함된다.

[0377] 한 가지 구체예는 CGRP R 결합 단백질에 융합된 펩티드 모이어티 사이에 공유 또는 비-공유 상호작용을 통해 결합된 복합 CGRP R-결합 폴리펩티드를 포함하는 소중합체에 관계한다. 이런 펩티드는 펩티드 링커 (스페이스)이거나, 또는 소중합화를 촉진하는 성질을 갖는 펩티드일 수 있다. 류신 지퍼 (leucine zipper) 및 항체로부터 유래된 일정한 폴리펩티드는 하기에 더욱 상세하게 기술된 바와 같이, 거기에 부착된 CGRP R 결합 단백질의 소중합화를 촉진할 수 있는 펩티드 중의 하나이다.

[0378] 특정 구체예에서, 소중합체는 2개 내지 4개의 CGRP R 결합 단백질을 포함한다. 소중합체의 CGRP R 결합 단백질 모이어티는 앞서 기술된 임의의 형태, 예를 들면, 변이체 또는 단편일 수 있다. 바람직하게는, 이들 소중합체는 CGRP R 결합 활성을 갖는 CGRP R 결합 단백질을 포함한다.

[0379] 한 구체예에서, 소중합체는 면역글로불린으로부터 유래된 폴리펩티드를 이용하여 제조된다. 항체-유래된 폴리펩티드의 다양한 부분 (Fc 도메인 포함)에 융합된 일정한 이중기원 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질의 제조는 예로써, Ashkenazi *et al.*, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535; Byrn *et al.*, 1990, *Nature* 344:677; 그리고 Hollenbaugh *et al.*, 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current

Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11에서 기술되었다.

- [0380] 한 가지 구체예는 항체의 Fc 영역에 CGRP R 결합 단백질을 융합함으로써 산출된 2개의 융합 단백질을 포함하는 이합체에 관계한다. 상기 이합체는 예로써, 융합 단백질을 인코딩하는 유전자 융합체를 적절한 발현 벡터 내로 삽입하고, 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포 내에서 유전자 융합체를 발현시키고, 그리고 발현된 융합 단백질이 항체 분자와 유사하게 조립할 수 있도록 함으로써 만들어질 수 있고, 여기서 사슬간 이황화 결합이 Fc 모이어티 사이에 형성되고 이합체가 산출된다.
- [0381] 본 명세서에서, 용어 "Fc 폴리펩티드"는 항체의 Fc 영역으로부터 유래된 폴리펩티드의 고유와 뮤테인 형태를 포함한다. 이합체화를 촉진하는 힌지 영역 (hinge region)을 보유하는 이런 폴리펩티드의 절두된 형태 역시 포함된다. Fc 모이어티를 포함하는 융합 단백질 (및 이들로부터 형성된 소중합체)은 단백질 A 또는 단백질 G 칼럼 위에서 친화성 크로마토그래피에 의한 용이한 정제의 이점을 제공한다.
- [0382] PCT 출원 WO 93/10151 및 미국 특허 No. 5,426,048과 No. 5,262,522에서 기술된 한 가지 적절한 Fc 폴리펩티드는 N-말단 힌지 영역에서부터 인간 IgG1 항체의 Fc 영역의 고유 C-말단에 이르는 단일 사슬 폴리펩티드이다. 다른 유용한 Fc 폴리펩티드는 미국 특허 No. 5,457,035, 그리고 Baum *et al.*, 1994, *EMBO J.* 13:3992-4001에서 기술된 Fc 뮤테인이다. 이러한 뮤테인의 아미노산 서열은 아미노산 19가 Leu에서 Ala로 변경되고, 아미노산 20이 Leu에서 Glu로 변경되고, 그리고 아미노산 22가 Gly에서 Ala으로 변경된 점을 제외하고, WO 93/10151에서 제공된 고유 Fc 서열의 아미노산 서열과 동일하다. 뮤테인은 Fc 수용체에 대한 감소된 친화성을 나타낸다.
- [0383] 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 CGRP R 결합 단백질의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 부분이 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 부분을 대체할 수 있다.
- [0384] 대안으로, 소중합체는 펩티드 링커 (스페이서 펩티드)를 포함하거나 포함하지 않는, 복합 CGRP R 결합 단백질을 포함하는 융합 단백질이다. 적절한 펩티드 링커에는 미국 특허 No. 4,751,180과 No. 4,935,233에서 기술된 것들이 포함된다.
- [0385] 소중합성 CGRP R 결합 단백질 유도체를 제조하기 위한 다른 방법은 류신 지퍼의 이용을 수반한다. 류신 지퍼 도메인은 그들이 관찰되는 단백질의 소중합화를 촉진하는 펩티드이다. 류신 지퍼는 여러 DNA-결합 단백질에서 최초 확인되었고 (Landschulz *et al.*, 1988, *Science* 240:1759), 그리고 그 이후에, 다수의 상이한 단백질에서 발견되었다. 공지된 류신 지퍼에는 이합체화 또는 삼합체화되는 자연-발생 펩티드 및 이들의 유도체가 포함된다. 가용성 소중합체성 단백질을 생산하는데 적합한 류신 지퍼 도메인의 실례는 PCT 출원 WO 94/10308에서 기술되고, 그리고 폐 계면활성제 단백질 D (SPD)로부터 유래된 류신 지퍼는 본 발명에 참조로서 편입되는 Hoppe *et al.*, 1994, *FEBS Letters* 344:191에서 기술된다. 그것에 융합되는 이중기원 단백질의 안정적인 삼합체화를 가능하게 하는 변형된 류신 지퍼의 이용은 Fanslow *et al.*, 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-278에서 기술된다. 한 가지 접근법에서, 류신 지퍼 펩티드에 융합된 CGRP R 결합 단백질 단편 또는 유도체를 포함하는 재조합 융합 단백질은 적절한 숙주 세포에서 발현되고, 그리고 형성되는 가용성 소중합체성 CGRP R 결합 단백질 단편 또는 유도체는 배양 상층액으로부터 회수된다.
- [0386] 일정한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 1 pM, 10 pM, 100 pM, 1 nM, 2 nM, 5 nM, 10 nM, 25 nM 또는 50 nM 이하의  $K_D$  (평형 결합 친화성)를 갖는다.
- [0387] 다른 측면에서는 시험관내에서 또는 생체내에서 적어도 1일의 반감기를 갖는 항원-결합 단백질을 제시한다 (가령, 인간 개체에 투여될 때). 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 적어도 3일의 반감기를 갖는다. 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 일부는 4일 이상의 반감기를 갖는다. 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 일부는 8일 이상의 반감기를 갖는다. 다른 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 부분은 유도체화되지 않거나 변형되지 않은 항체와 비교하여 더욱 긴 반감기를 갖도록 유도체화되거나 변형된다. 다른 구체예에서, 항원 결합 단백질은 예로써, 본 발명에 참조로서 편입되는 2000년 2월 24일 공개된 WO 00/09560에서 기술된 바와 같이 혈청 반감기를 증가시키기 위하여 점 돌연변이를 보유한다.
- [0388] 당화
- [0389] 항원-결합 단백질은 고유 중에서 관찰되는 것과 상이하거나 이로부터 변경된 당화 패턴을 가질 수 있다. 당분야에 공지된 바와 같이, 당화 패턴은 단백질의 서열 (가령, 하기에 논의된 바와 같이, 특정한 당화 아미노산 잔기의 존재 또는 부재), 또는 상기 단백질이 생산되는 숙주 세포 또는 생명체에 좌우될 수 있다. 특정한 발현 시스템은 하기에 논의된다.



- [0390] 폴리펩티드의 당화는 전형적으로, N-연결되거나 O-연결된다. "N-연결된"은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리-펩티드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산)은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서 폴리펩티드 내에서 이들 트리-펩티드 서열 중에서 어느 하나의 존재는 잠재적인 당화 부위를 발생시킨다. O-연결된 당화는 비록 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신 역시 이용될 수 있긴 하지만, 히드록시아미노산, 가장 일반적으로 세린 또는 트레오닌에 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 크실로오스 중에서 한 가지의 부착을 지칭한다.
- [0391] 항원 결합 단백질에 당화 부위의 부가는 아미노산 서열이 앞서-기술된 트리-펩티드 서열 중에서 하나 이상을 보유하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편의하게 달성된다 (N-연결된 당화 부위의 경우에). 이러한 변경은 또한, 출발 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 부가, 또는 이들 잔기에 의한 치환에 의해 만들어질 수 있다 (O-연결된 당화 부위의 경우에). 편의를 위하여, 항원 결합 단백질 아미노산 서열은 특히, 원하는 아미노산으로 번역되는 코돈이 산출되도록 미리 선택된 염기에서 표적 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA를 돌연변이시킴으로써, DNA 수준에서 변화를 통하여 변경될 수 있다.
- [0392] 항원 결합 단백질 상에서 탄수화물 모이어티의 숫자를 증가시키는 다른 수단은 상기 단백질에 글리코시드의 화학적 또는 효소적 커플링이다. 이들 절차는 N-과 O-연결된 당화를 위한 당화 능력을 갖는 숙주 세포에서 이러한 단백질의 생산을 요구하지 않는다는 점에서 유리하다. 이용된 커플링 양식에 따라서, 당(들)이 (a) 아르기닌과 히스티딘, (b) 유리 카르복실 기, (c) 유리 설프드릴 기, 예를 들면, 시스테인 기, (d) 유리 히드록실 기, 예를 들면, 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린 기, (e) 방향족 잔기, 예를 들면, 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토판의 잔기, 또는 (f) 글루타민의 아미드 기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 1987년 9월 11일 공개된 WO 87/05330, 그리고 Aplin and Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259306에서 기술된다.
- [0393] 출발 항원 결합 단백질 상에 존재하는 탄수화물 모이어티의 제거는 화학적으로 또는 효소적으로 달성될 수 있다. 화학적 탈당화 (deglycosylation)는 화합물 트리플루오르메탄설폰산, 또는 등가의 화합물에 상기 단백질의 노출을 필요로 한다. 이러한 처리는 연결 당 (linking sugar) (N-아세틸글루코사민 또는 N-아세틸갈락토사민)을 제외하고 대부분 또는 모든 당의 제거를 유발하지만, 폴리펩티드는 본래 대로 존속한다. 화학적 탈당화는 Hakimuddin *et al.*, 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52; 그리고 Edge *et al.*, 1981, *Anal. Biochem.* 118:131에서 기술된다. 폴리펩티드 상에서 탄수화물 모이어티의 효소적 절단은 Thotakura *et al.*, 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350에서 기술된 바와 같이, 다양한 엔도-와 엑소-글리코시다아제의 이용에 의해 달성될 수 있다. 잠재적인 당화 부위에서 당화는 Duskin *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105에서 기술된 바와 같이, 화합물 투니카마이신 (tunicamycin)의 이용에 의해 예방될 수 있다. 투니카마이신은 단백질-N-글리코시드 연쇄의 형성을 차단한다.
- [0394] 따라서 항원 결합 단백질의 당화 변이체가 본 발명의 다른 측면에 포함되고, 여기서 당화 부위(들)의 숫자 및/또는 유형이 부모 폴리펩티드의 아미노산 서열과 비교하여 변경된다. 일정한 구체예에서, 항체 단백질 변이체는 고유 항체보다 더욱 많은 또는 더욱 적은 숫자의 N-연결된 당화 부위를 포함한다. N-연결된 당화 부위는 서열: Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr로 특징되고, 여기서 X로 명명된 아미노산 잔기는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 이러한 서열을 산출하기 위한 아미노산 잔기의 치환은 N-연결된 탄수화물 사슬의 부가를 위한 잠재적인 새로운 부위를 제공한다. 대안으로, 이러한 서열을 제거하거나 변경하는 치환은 고유 폴리펩티드 내에 존재하는 N-연결된 탄수화물 사슬의 부가를 예방할 것이다. 가령, 당화는 Asn의 결실에 의해, 또는 상이한 아미노산으로 Asn을 치환함으로써 감소될 수 있다. 다른 구체예에서, 하나 이상의 새로운 N-연결된 부위가 발생된다. 항체는 전형적으로, Fc 영역 내에서 N-연결된 당화 부위를 갖는다.
- [0395] 라벨과 작동체 기
- [0396] 일부 구체예에서, 항원-결합 단백질은 하나 이상의 라벨을 포함한다. 용어 "표지화 기" 또는 "라벨"은 임의의 검출가능 라벨을 의미한다. 적절한 표지화 기의 실례에는 방사성동위원소 또는 방사성핵종 (가령, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>90</sup>Y, <sup>99</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I), 형광 기 (가령, FITC, 로다민, 란탄족 형광체), 효소 기 (가령, 양고추냉이 과산화효소, β-갈락토시다아제, 루시페라아제, 알칼리성 포스포타아제), 화학발광 기, 비오틴일 기, 또는 이차 리포터에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩티드 에피토프 (가령, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 표지화 기는 잠재적인 입체 방해 (steric hindrance)를 감소시키기 위하여 다양한 길이의 스페이서 암 (arm)을 통해 항원 결



합 단백질에 결합된다. 단백질을 표지화하기 위한 다양한 방법은 당분야에 공지되어 있고 적합하다고 생각될 때 이용될 수 있다.

[0397] 용어 "작동체 기"는 세포독성제로서 기능하는 항원 결합 단백질에 결합된 임의의 기를 의미한다. 적절한 작동체 기의 실례는 방사성동위원소 또는 방사성핵종 (가령,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ )이다. 다른 적절한 기에는 독소, 치료적 기, 또는 화학치료적 기가 포함된다. 적절한 기의 실례에는 칼리키아마이신 (calicheamicin), 아우리스타틴 (auristatin), 젤다나마이신 (geldanamycin)과 메이탄신 (maytansine)이 포함된다. 일부 구체예에서, 작동체 기는 잠재적인 입체 방해 (steric hindrance)를 감소시키기 위하여 다양한 길이의 스페이서 암 (arm)을 통해 항원 결합 단백질에 결합된다.

[0398] 일반적으로, 라벨은 그들이 검출되는 분석법에 따라서, 다양한 부류에 속한다: a) 방사성 또는 무거운 동위원소 일 수 있는 동위원소 라벨; b) 자석 라벨 (가령, 자석 입자); c) 산화환원 활성 모이티프; d) 광학 염료; 효소 기 (가령, 양고추냉이 과산화효소,  $\beta$ -갈락토시다아제, 루시페라아제, 알칼리성 포스파타아제); e) 비오틴화된 기; 그리고 f) 이차 리포터에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩티드 에피토프 (가령, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그 등). 일부 구체예에서, 표지화 기는 잠재적인 입체 방해 (steric hindrance)를 감소시키기 위하여 다양한 길이의 스페이서 암 (arm)을 통해 항원 결합 단백질에 결합된다. 단백질을 표지화하기 위한 다양한 방법이 당분야에 공지되어 있다.

[0399] 특유한 라벨에는 발색단, 형광체와 형광단이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 광학 염료가 포함되고, 형광단이 많은 경우에 특유하다. 형광단은 "소형 분자" 형광단, 또는 단백질성 형광단일 수 있다.

[0400] "형광 라벨"은 고유의 형광 특성을 통해 검출될 수 있는 임의의 분자를 의미한다. 적절한 형광 라벨에는 플루오레세인, 로다민, 테트라메틸로다민, 에오신, 에리트로신, 쿠마린, 메틸-쿠마린, 피렌, 말라카이트 그린, 스틸벤, Lucifer Yellow, Cascade BlueJ, Texas Red, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Oregon green, Alexa-Fluor 염료 (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), Cascade Blue, Cascade Yellow와 R-피로에리트린 (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, 로다민, 그리고 Texas Red (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 형광단을 비롯한 적절한 광학 염료는 본 발명에 순전히 참조로서 편입되는 Richard P. Haugland에 의한 Molecular Probes Handbook에 기술된다.

[0401] 적절한 단백질성 형광 라벨에는 Renilla, Ptilosarcus, 또는 Aequorea 종류의 GFP를 비롯한 녹색 형광 단백질 (Chalfie *et al.*, 1994, *Science* 263:802-805), EGFP (Clontech Labs., Inc., Genbank Accession Number U55762), 청색 형광 단백질 (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., Quebec, Canada; Stauber, 1998 *Biotechniques* 24:462-471; Heim *et al.*, 1996, *Curr. Biol.* 6:178-182), 강화된 황색 형광 단백질 (EYFP, Clontech Labs., Inc.), 루시페라아제 (Ichiki *et al.*, 1993, *J. Immunol.* 150:5408-5417),  $\beta$  갈락토시다아제 (Nolan *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2603-2607) 및 레닐라 (W092/15673, W095/07463, W098/14605, W098/26277, W099/49019, 미국 특허 No. 5292658, No. 5418155, No. 5683888, No. 5741668, No. 5777079, No. 5804387, No. 5874304, No. 5876995, No. 5925558) 역시 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0402] CGRP 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산 서열

[0403] 항체, 또는 이의 단편, 유도체, 유데인, 또는 변이체의 한쪽 또는 양쪽 사슬을 인코딩하는 핵산, 중쇄 가변 영역, 또는 CDR 만을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 혼성화 프로브로서 이용하기 충분한 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 확인하거나, 분석하거나, 돌연변이시키거나, 또는 증폭하기 위한 PCR 프라이머 또는 염기서열분석 프라이머, 폴리뉴클레오티드의 발현을 저해하기 위한 안티-센스 핵산, 그리고 전술한 것들의 상보성 서열을 비롯하여, 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산, 또는 이의 일부분 역시 제시된다. 이들 핵산은 임의의 길이를 가질 수 있다. 이들은 예로써, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1,000, 1,500개 또는 그 이상의 뉴클레오티드 길이를 가질 수 있고, 및/또는 하나 이상의 추가 서열, 예를 들면, 조절 서열을 포함할 수 있고, 및/또는 더욱 큰 핵산, 예를 들면, 벡터의 일부일 수 있다. 이들 핵산은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 그리고 RNA 및/또는 DNA 뉴클레오티드, 그리고 이들의 인공 변이체 (가령, 펩티드 핵산)을 포함할 수 있다.

[0404] 표 7에서는 IgG2 중쇄 불변 영역, 카파 경쇄 불변 영역 및 람다 hCL-1 경쇄 불변 영역을 인코딩하는 예시적인

핵산 서열을 제시한다. 본 명세서에서 제시된 임의의 가변 영역이 완전한 중쇄와 경쇄 서열을 형성하기 위하여 이들 불변 영역에 부착될 수 있다. 하지만, 이들 불변 영역 서열은 단지 특정한 실례로서 제공되는 것으로 이해되어야 한다 -- 당업자는 IgG1 중쇄 불변 영역, IgG3 또는 IgG4 중쇄 불변 영역, hCL-1, hCL-2, hCL-3과 hCL-7을 비롯한 7개 램다 경쇄 불변 영역 중에서 한 가지; 향상된 안정성, 발현, 제조용이성 (manufacturability) 또는 기타 바람직한 특징 등을 위하여 변형되는 불변 영역을 비롯한 다른 불변 영역을 이용할 수도 있다. 일부 구체예에서, 가변 영역 서열은 당분야에 공지된 다른 불변 영역 서열에 결합된다. 중쇄와 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열은 표 8에 제시된다.

표 7

표 7: 예시적인 중쇄와 경쇄 불변 영역 핵산 서열

유형	핵산 서열/서열 번호
IgG2 중쇄	gctagcaccaaggggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcgggcc ctgggctgcttggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacggtgctgtggaactcaggcgctctgaccagcg cgtgcacaccttcccagctgtctcactcagctcctcaggacttactccctcagcagcgtggtgacctgacctccagc aacttcggcaccagacctacacctgcaacgtatgacacagccagcaacaccaagggtggacaagacagt tgagcgcaaatgttgtgctgagtgccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagcttctcttcccc ccaaaacccaaggacacctcatgatctccggacccctgaggtcacgtgctggtggagctgagccac gaagaccccgagggtcagttcaactggtagctggacggcggtgaggtgcataatgcaagacaaagccacg ggaggagcagttcaacagcagcttccgtgtgtcagcgtctcaccgtgtgcaccaggactggctgaacggc aaggagtacaagtgaagggtcacaacaaaggcctccagccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaa agggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtc agcctgacctgcttggtcaaaggcttctacccagcgcacatcgccgtggagtgaggagcaatgggagccg gagaacaactacaaggaccacacctccatgctgactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgt ggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcctgtagcatgaggtctgcacaaccactac acgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga [서열 번호 259]
IgG2 카파 경쇄	cgtacgggtggctgcaccatctgtctcatcttcccccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgt gcctgtgtaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgaagggtgataacgcctccaatcggtgaa ctccaggagagtgctacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg agcaaagcagactacgagaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccgt cacaagagcttcaacaggggagagtgttag [서열 번호 260]
IgG2 램다 hCL-1 경쇄	ggtcagcccaaggccaacccactgtcactctgttccggccctcctctgaggagctccaagccaacaaggcca cactagtgtgtgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggtggaaggcagatggcagccccgtc aaggcgggagtgagaccacaaacctccaacagagcaacaacaagtacgaggccagcagctacctg agcctgacggcggagcagtggaagtcacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgt ggagaagacagtggtcccctacagaatgttcatag [서열 번호 261]

[0405]

[0406]

표 8에서는 중쇄와 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열을 제시하고, 여기에 다양한 CDRL1, CDRL2와 CDRL3, 또는 CDRH1, CDRH2와 CDRH3 서열이 끼워 넣어진다.

표 8

표 8: 예시적인 경쇄와 중쇄 가변 영역 핵산 서열

참조물	서열 번호	핵산 서열
2E7 V <sub>L</sub>	175	gacatccagatgacccagtcctccatccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gccgggcaagtcagggcattagaaatgattaggctggttcagcagaaaccagggaagccc ctaagcgctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggtgccatcaaggttcagcggcagtg gatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagatttagcaacttattactg tctacagtataatattaccgtggacgttcggccaagggaaggtggaatcaaa
13H2 V <sub>L</sub>	176	gacatccagatgacccagtcctccatccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactt gccgggcaagtcagggcattagaaaggattaggctggtatcagcagaaaccagggaagacc cctaagcgctgatctatggagcatccagtttgcaaagtggtgccatcaaggttcagcggcagtg ggatctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagatttgaacttattact gtctacagtataatagtttccgtggacgttcggccaagggaaggtggaatcaaa
33B5 V <sub>L</sub>	177	agggtcagctggtgagctctgggctgagggaagaagctctgggctcagtgaggctcctgc aaggcttctggatacaccttcaccggctactatgcatctgggtgcgacaggccccggacaagg gcttgatggatggatggatgaaccctaacagtggtggcacaactatgtacagaagttcagg gcagggtcaccatgaccagggaacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctg agatctgacgacacggcgtgtattactgtgcgagaaatgagtatagcagtgccctggccctggg gtattgggccaagggaaccctggcaccgtctctagt
4H6 V <sub>L</sub>	178	gatattgtgatgactcagtcctccatctccctgcccgtcaccctggagagccggcctcatctcctg caggctagtgcagagcctcctgcatagttttgggtacaactatttgattggtacctgcagaagccag ggcagtcctcacagctcctgatctatttgggttaatcgggctccggggtccctgacaggttcagt ggcagtgatcaggcacagattttactgaaaatcagcagagtgaggctgaggatgttgggg tttattactgcatgcaagctctacaactccattcactttcgccctgggaccaagtggaatcaaa
3C8 V <sub>L</sub>	179	gatattatactggccagactccactttctgtccgtcaccctggacagccggcctcatctcctg caagtctagtgcagagcctcctgcacagtgtggaagacctatttgattggtacctgcagaagcc aggccagcctccacagctcctgatctatgaagtttcaaccggttctctggagtccagatagggtc agtggcagcgggtcaggacagatttcactgaaaatcagccgggtggaggctgaggatgttg ggatttattactgcatgcaaagtttccgttccgctcactttcgccggagggaaggtggagatc aaa

[0407]

참조물	서열 번호	핵산 서열
5F5 VL	180	gatatattctgacccagactccactttctgtccgtcacccctggacagccggcctccatctctgc aagctagtcagagcctcctgcacagtgtgaaagacattttgtattggtacctgcagaagccc ggccagcctccacagctcctgatctatgaagttccaaccggttctctggagagccagataggttca gtggcagcgggtcaggacagattcacactgaaaacagccgggtggaggctgaggatgttg gacttattatgcatgcaaagtttccgctccgctcactttcggcggagggaaccaaggaggatca aa
12E8 VL	181	gatatcactgacccagactccactttctgtccgtctccctggacagccggcctccatctctg caagctagtcagagcctcctgcacagtgtgaaagaaactatctgtattggtacctgcagaagcc aggccagcctccacagctcctgatctatgaagtccaaccggttctctggactgccagataggttc agtggcagcgggtcaggacagattcacactgaaaacagccgggtggaggctgaggatgttg ggatttactgcatgcaaagtttccgctccgctcactttcggcggagggaaccaaggaggatc aaa
32H7 VL	182	gaaattgttgacgcagctccaggcacccgtcttctgtccaggggaaagagccaccctctct gcaggggcagtcagagtgttagcagcggctacttaacctggtaccagcagaacctggccagg ctcccagctcctcatctatggtgcatccagcagggccactggcatccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacagactcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtatt actgtcagcagtatggttaactcactgtgcaggtttggccaggggaccaagctggagatcaaa
32H7 CS VL	183	gaaattgttgacgcagctccaggcacccgtcttctgtccaggggaaagagccaccctctct gcaggggcagtcagagtgttagcagcggctacttaacctggtaccagcagaacctggccagg ctcccagactcctcatctatggtgcatccagcagggccactggcatccagacaggttcagtggc agtgggtctgggacggactcactctcaccatcagcagactggagcctgaagattttgcagtgtatt actgtcagcagtatggttaactcactgtgcaggtttggccaggggaccaagctggagatcaaa
33E4 VL	184	gaaatagtgtgacgcagctccagccaccctgtctgtctccaggggaaagagccaccctctc ctgtagggccagtcagagtgttcgcagcaatttagcctggtaccagcagaacctggccaggctc ccaggctcctcatctatgcatccccaggacgctggtatccagccaggttcagtggcagtg gatctgggacagaattcactctcaccatcaacagcctgcagctgaagattttgcagtttactgtc agcagttataattactggactccgacaccttcggccaagggaacgactggagattaaa

[0408]

참조물	서열 번호	핵산 서열
32H8 VL	185	gacatcgtgatgacccagctcctcagactccctggctgtctctggcgagagggccaccatcaa ctgcaagtcagccagagatatttagacagctccaacaatgataactacttagctgtgtaccagca gaaaccaggacagcctcctaactgctcatttactgggcatctaccgggaatccgggtccctg accgattcagtggtcagcgggtctgggacagatttactctcaccatcagcagcctgcaggctgaa gatgtggcagtttactgtcagcaatattataatactccattcactttcggccctgggaccaaagtg gatacaaa
1E11 VL	186	cagtcgtgttgacgcagcgcgcctcagtgctgagggcccaggacagaaggtcaccatctcctg ctctggaagcagctccaacattgggaataattatgtatcctgtgtaccagcagctcccaggaaacag ccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctc caagtcgtggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattat tactgcggaacatgggatagccgcctgagtgctgtggttttcggcggagggaaccaagctgaccgt ccta
4E4 VL	187	cagtcgtgttgacgcagcgcgcctcagtgctgcggcccaggacagaaggtcaccatctcctg ctctggaagcagctccaacattgggaataattatgtatcctgtgtaccagcagctcccaggaaacag ccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctc caagtcgtggcacgtcaaccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattat tactgcggaacatgggatagccgcctgagtgctgtggttttcggcggagggaaccaagctgaccgt ccta
9D4 VL	188	cagtcgtgttgacgcagcgcgcctcagtgctgcggcccaggacagaaggtcaccatctcctg ctctggaagcagctccaacattgggaataattatgtatcctgtgtaccagcagttcccaggaaacagc ccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctcc aagtcgtggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattatt actgcggaacatgggatagccgcctgagtgctgtggttttcggcggagggaaccaagctgaccgtc cta
12G8 VL	189	cagtcgtgttgacgcagcgcgcctcagtgctgcggcccaggacagaaggtcaccatctcctg ctctggaagcagctccaacattgggaataattatgtatcctgtgtaccagcagctcccaggaaacag ccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctc caagtcgtggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgagggccgattat tactgcggaacatgggatagccgcctgagtgctgtggttttcggcggagggaaccaagctgaccgt ccta

[0409]



참조물	서열 번호	핵산 서열
34E3 V <sub>L</sub>	190	cagtcgtgttgacgcagccgcccctcaatgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctctg ctctggaagcagctccaacattgggaataaattatgtatcctgtaccagcagctcccaggaaacag ccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctc caagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccaatta ctgctgcggaacatgggataatcgccctgagtggttgggtgttcggcgagggaacaaactgaccg tcta
10E4 V <sub>L</sub>	191	cagtcgtgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatcttgt tctggaagcagttccaatatcggaagtaatactgtgaactgtaccagcagctcccaggaaacggc ccccaaactcctcatctataactaataatcagcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctcc aagtcctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcagctcagtgaggatgaggctgattttact gtgcagcggggatgagagcctgaatggtgtggtattcggcgagggaaccaagctgaccgtcct a
11D11 V <sub>L</sub> 11H9 V <sub>L</sub>	192	cagtcgtgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagagtcaccatcttgt tctggaagcagctccaacatcggcagtaattatgtatactgtaccagcagctcccaggagcggc ccccaaactcctcatcttttaggaataatcagcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctcc aagtcctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcgggtccggtccgaggatgaggctgatttact gtgcagcatgggatgacagcctgagtggtgggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcct a
1H7 V <sub>L</sub>	193	cagtcgtgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagagtcaccatcttgt tctggaagcagctccaacatcggcagtaattatgtatactgtaccagcagctcccaggagcggc ccccaaactcctcatcttttaggagtaatcagcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctcc aagtcctggcacctcagcctccctggccatcagtggtcgggtccggtccgaggatgaggctgatttact gtgcagcatgggatgacagcctgagtggtgggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcct a
9F5 V <sub>L</sub>	194	cagtcgtgtgctgactcagtcaccctcagcgtctgggacccccgggcagagagtcaccatcttgtt ctggaagcagctccaacatcggcagtaattatgtatactgtaccagcagctcccaggagcggc ccccaaactcctcatcttaggaataatcagcgccctcaggggtccctgaccgattctctggctcc aagtcctggcacctcagcctccctgacctcagtggtcgggtccggtccgaggatgaggctgactattt gtgcagcatgggatgacagcctgagtggtgggtgttcggcgagggaaccaagctgaccgtcct a

[0410]

참조물	서열 번호	핵산 서열
3B6 V <sub>L</sub>	195	tctctgagctgactcaggaccctactgtgtctgtggccttgggacagacagtcataatcacatgcc aaggagacagcctcagaagttttatgaagctggtaccagcagaagccaggacagggccctgt actgtcttctatggtaaaacaaccggccctcaggatcccagaccgattctgtgctccagctca ggaaacacagcttcttgaccatcactggggctcaggcgaagataggctgactatttgaat tccgggacagcagtgttaccatctggtactcggcggagggaaccaagctgaccgtccta
3B6 V <sub>H</sub>	196	cagggtcagttggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcctg caaggcttctggatacaccttcaccggctactatgtgactgggtgcgacagggccctggacaag ggcttgagtgatgggatgatcaaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagttcag ggcagggctaccatgaccagggaacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggct gagatctgacgacacggcgtgtattctgtgagagatcaaatgagtattatgtctcgggga gttttccccctactattacgggtatggacgtctggggccaagggaaccaggtcaccgtctctagt
10E4 V <sub>H</sub>	197	cagggtcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcct gcaaggcttctggatacaccttcaccgactactatgtactgggtgcgacagggccctggacaag gggcttgagtgatgggatgatccctaatagtggtggcacaactatgccagaagttca gggcagggctaccatgaccagggaacgtctatcagcacagcctacatggagctgagtaggct gagatctgacgacacggcgtgtattactgtgtgagaggagatagtggtacgtgggctcta ctcccactactacgggtatggacgtctggggccaagggaaccaggtcaccgtctctagt
32H8 V <sub>H</sub>	198	cagggtcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggctcct gcaaggcttctggatacaccttcaccgctactatttacactgggtgcgacagggccctggacaag ggcttgagtgatgggatgatcaaccctcacagtgggtggcacaactatgcacagaagttcag ggcagggctaccatgaccagggaacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcaggct gagatctgacgacacggcgtgttctactgtgcgagaggaaggcagtggtgggttgactact ggggccagggaaccctgggtcaccgtctctagt
33B5 V <sub>H</sub>	199	gacatccagatgaccagctccatcctcctgtctgcatctgtaggagacaggttaccattactg ccgggcaagtcagggaatagaaatgatttaggctgggtatcagcagaaaccagggaagcccc taagcgctgatctatgttgcacagtttgcaagtggggtcccatcaagggtcagcggcagtgga tctgggacagaattcactctcacaatcagcagcctgcagcctgaagatttgcaacttattactgt acagtataacacttaccgctcactttcggcggagggaaccaagggtgagatcaag

[0411]

참조물	서열 번호	핵산 서열
11D11 V <sub>H</sub>	200	gagggtacagctgggtgagctctgggggaggcttggtaaagcctgggggtccctcagactctcctg tgagcctctggattcactttcggtaacgcctggatgagctgggtccgaggtccaggaagg ggctggagtggttgccgtattaaaagcaaaactgatggggacaacagactacgtgcacc cgtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaaaaacacgctgtatctgcaaatgaac agcctgaaaaccgaggacacagccgtgtatttctgtaccacagatcggaaccgggtatagcatca gtgtgtctagtactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtct ctagt
9F5 V <sub>H</sub>	201	gagggtcagctgggtgagctctgggggaggcttggtaaagcctgggggtcccttagactctcctgt gcagcctctggattcactttcagtaacgcctggatgagctgggtccgaggtccaggaagg gctggagtggttgccgtattaaaagcaaaactgatggggacaacagactacactgcaccc gtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaaaaacacgctgtatctgcaaatgaatag cctgaaagccgaggacacagccgtgtattactgtaccacagatcggaaccgggtatagcatcagc tggtctagtactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctcta gt
11H9 V <sub>H</sub>	202	gagggtacagctgggtgagctctgggggaggcttggtaaagcctgggggtcccttagactctcctgt gcagcctctggattcactttcagtaacgcctggatgagctgggtccgaggtccaggaagg gctggagtggttgccgtattaaaagcaaaactgatggggacaacagactacgtgcaccc gtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaaaaacacgctgtatctgcaaatgaaca gcctgaaaaccgaggacacagccgtgtattactgtaccacagatcggaaccgggtatagcatcag ctgtgtctagtactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctct agt
1H7 V <sub>H</sub>	203	gagggtcagctgggtgagctctgggggaggcttggtaaagcctgggggtcccttagactctcctgt gcagcctctggattcactttcagtaacgcctggatgagctgggtccgaggtccaggaagg gctggagtggttgccgtattaaaagcacaactgatggggacaacagactacgtgcaccc gtgaaaggcagattcaccatctcaagagatgattcaaaaacacgctgtatctgcaaatgaaca gcctgaaaaccgaggacacagccgtgtattactgtaccacagatcggaaccggatagcatcag ctgtgtctagtactactactactacggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctct agt

[0412]

참조물	서열 번호	핵산 서열
13H2 V <sub>H</sub>	204	gaggtgcagctggtggagctctggggaggcctggtcaagcctggggggtccctgagactctctg tgcagcctctggatacaccttcagtagctatagcatgaactgggtccgaggtccagggaagg ggctggagtggtgtcatccattagtagtagtagttagttagatattacgcagactcagtgagg ccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcagtagctatctgcaaatgagtagcctgaga gccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagaaggggtgtctgagtcggtccgtatagcat cagctggtacgactactattacggtatggagctctggggccaagggaaccacggtaccgtctcta gt
2E7 V <sub>H</sub>	205	gaggtgcagctattggagctctggggaggcctggtacagcctggggagtcctgagactctctgt gcagcctctgggttcaccttagcagctatgccatgagctgggtccgaggtccagggaagg gctggagtggtgtcagctattagtgtagtggtgtgcacatactacgcagactccgtgaagg ccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaatagcctgagag ccgaggacacggccgtatattactgtgcgaagatcaaaggaggtagggccgtatagcagtg gctgtgtagcactactactacggtatggagctctggggccaagggaaccacggtaccgtctctagt
3C8 V <sub>H</sub> 12E8 V <sub>H</sub> 5F5 V <sub>H</sub>	206	caggtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctggggagggtccctgagactctctg tgcagcctctggattcaccttcagtagctatggcatgactgggtccgaggtccagggaagg gctggagtggtggcagttattcatatgatggaagtcatgaatcctatgcagactccgtgaaggcc cgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagc tgaggacacggctgtgtattctgtgcgagagagaggaaacgggttacgagtctactctatattact actctactacggtatggagctctggggccaagggaaccacggtaccgtctctagt
4E4 V <sub>H</sub> 9D4 V <sub>H</sub> 1E11 V <sub>H</sub>	207	caggtgcagctggtggaatctggggaggcgtggtccagcctggggagggtccctgagactctctg tgcagcctctggattcaccttcagtagcttggcatgactgggtccgaggtccagggaagg gctggagtggtggcagttatatcatttgatggaagtattaagtattctgtagactccgtgaaggcc gattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgttctgcaaatgaacagcctgcgagcc gaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcggtcaattactatgatagtagtggtattatca ctacaaatactacggtatggcgtctggggccaagggaaccacggtaccgtctctagt
12G8 V <sub>H</sub>	208	caggtgcagctggtggaatctggggaggcgtggtccagcctggggagggtccctgagactctctg tgcagcctctggattcaccttcagtagcttggcatgactgggtccgaggtccagggaagg gctggagtggtggcagttatatcatttgatggaagtattaagtactctgtagactccgtgaaggcc gattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgttctgcaaatgaacagcctgcgagcc gaggacacggctgtgtattactgtgcgagagatcggtcaattactatgatagtagtggtattatca ctacaaatactacggtctggcgtctggggccaagggaaccacggtaccgtctctagt

[0413]

참조물	서열 번호	핵산 서열
4H6 V <sub>H</sub>	209	gagggtgcagctgggtggagtctgggggaggcttggtaaagccagggcggtccctgagactctcct gtacagcttctggattcaccttgggtgattatgctatgagctgggtccgaggtccagggaagggg ctggagtggataggtttcattagaagcagagcttatggggacaccagaatacgcgcgtctgtg aaaggcagattcacatctcaagagatgattccaaaaccatcgctatctgcaaatgaacagcct gaaaaccgaggacacagccgtgtattctgtgctagaggacggggtattgagctcgttgggact actggggccaggaaccctgggtcaccgtctctagt
32H7 V <sub>H</sub>	210	cagggtgcagctgggtggagtctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggtccctgagactctcctg tgagcgtctggattcaccttcagtagctatggcatgcactgggtccgaggtccaggcaagg ggcgtggagtgggtggcagttatatgtatggaagtaataaatactatgcagactccgtgaagg gccgattcatctccagagataaatccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaga gccgaggacacggcgtgtattactgtgcgagagcgggggtatagcagcagctggccttacta ctactcgggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcaccgtctctagt
33E4 V <sub>H</sub>	211	cagggtgcagttacagcagtggggagcaggactgtgaagccttcggagaccctgtccctcagctg cgctgtctatgggtgggtccttcgggtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggg gctggagtggattgggaaatcaatcatagtgaggacccaagtacaacccgtccctcaagagt cgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttcctgaagctgagctctgtgaccgc cgcgacacggcgtgtattctgtgcgagaggcgatgtagtaggtttcttgactattggggccagg gaaccctgggtcaccgtctctagt

[0414]

[0415]

표 9에서는 본 명세서에서 제시된 예시적인 분리된 항원-결합 단백질, 구체적으로 hCGRP R 결합 단백질의 완전한 중쇄와 경쇄, 그리고 중쇄와 경쇄 가변 영역을 인코딩하는 예시적인 핵산 서열의 서열 번호를 제시한다.



표 9

표 9 - 예시적인 HC, LC, V<sub>H</sub>와 V<sub>L</sub> 핵산 서열 서열 번호

핵산 서열 번호	가변 중쇄 서열 번호	가변 중쇄 서열 번호	전체 중쇄 서열 번호	전체 중쇄 서열 번호
2E7	175	205	226	244
13H2	176	204	239	257
4H6	178	209	230	248
3C8	179	206	228	246
5F5	180	206	231	249
12E8	181	206	237	255
1E11	186	207	224	242
4E4	187	207	229	247
9D4	188	207	232	250
12G8	189	208	238	256
10E4	191	197	234	252
11D11	192	200	235	253
11H9	192	202	236	254
1H7	193	203	225	243
9F5	194	201	233	251
3B6	195	196	227	245
32H7	182	210	240	258
32H7 CS	183	210	241	258
32H8	185	198		
33B5	177	199		

[0416]

물 질	기변 경쇄 서열 번호	기변 중쇄 서열 번호	전체 경쇄 서열 번호	전체 중쇄 서열 번호
33E4	184	211		
34E3	190	212		

[0417]

[0418]

일정한 항원 결합 단백질, 또는 이들의 일부분 (가령, 전장 항체, 중쇄 또는 경쇄, 가변 도메인, 또는 CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, 또는 CDRL3)을 인코딩하는 핵산은 예로써, 전장 CGRP R (CRLR과 RAMP1을 둘 모두 포함), CGRP R의 세포외 도메인 (CRLR과 RAMP1의 세포외 도메인 포함), CGRP R을 발현하는 전체 세포, CGRP R을 발현하는 세포로부터 준비된 막, 융합 단백질, 예를 들면, Fc에 융합된 CRLR, RAMP1 (또는 이들의 세포외 도메인)을 포함하는 Fc 융합체로 면역화시킴으로써, 그리고 예로써, 본 명세서 실시예 1-3에서 기술된 바와 같이 당분야에 공지된 다른 방법을 이용하여, CGRP R 또는 이의 면역원성 성분으로 면역화된 생쥐의 B-세포로부터 분리될 수 있다. 핵산은 중합효소 연쇄 반응 (PCR)과 같은 전통적인 절차에 의해 분리될 수 있다. 파지 전시 (Phage display)는 항체 및 다른 항원 결합 단백질의 유도체가 제조되는 공지된 기술의 다른 실례이다. 한 가지 접근법에서, 목적의 항원 결합 단백질의 성분인 폴리펩티드가 임의의 적절한 재조합 발현 시스템에서 발현되고, 그리고 발현된 폴리펩티드는 조합하여 항원 결합 단백질 분자를 형성하게 된다.

[0419]

표 7-9에 제시된 핵산은 단지 예시이다. 유전자 코드 (genetic code)의 축퇴성 (degeneracy)으로 인하여, 표 2-5에 제시되거나, 또는 본 명세서에서 달리 서술된 각각의 폴리펩티드 서열은 또한, 제시된 것들 이외에, 다수의 다른 핵산 서열에 의해 인코딩된다. 당업자는 본 출원이 각각의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 각각의 축퇴성 뉴클레오타이드 서열에 대한 적절한 서면으로 된 설명과 권능을 제공한다는 것을 인지할 것이다.

[0420]

한 측면에서 특정한 혼성화 조건 하에, 다른 핵산 (가령, 표 7, 표 8, 표 9 및/또는 서열 번호 224-258에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산)에 혼성화되는 핵산을 더욱 제시한다. 핵산을 혼성화시키는 방법은 당분야에 널리 공지되어 있다 (참조: Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6). 본 명세서에서, 중간으로 엄격한 혼성화 조건은 5x 염화나트륨/구연산나트륨 (SSC)을 포함하는 전세척 용액, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA (pH 8.0); 대략 50% 포름아미드, 6x SSC, 그리고 55°C 혼성화 온도의 혼성화 완충액 (또는 다른 유사한 혼성화 용액, 예를 들면, 대략 50% 포름아미드 및 42°C의 혼성화 온도를 보유하는 혼성화 용액), 그리고 0.5x SSC, 0.1% SDS에서 60°C의 세척 조건을 이용한다. 엄격한 혼성화 조건은 45°C에서 6x SSC, 그 이후에 68°C에서 0.1x SSC, 0.2% SDS에서 1회 이상의 세척에 의해 혼성화된다. 게다가, 당업자는 서로에 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산이 전형적으로, 서로에 혼성화된 상태로 남아있도록 하기 위하여 혼성화의 엄격함이 증가 또는 감소하도록 혼성화 및/또는 세척 조건을 조작할 수 있다.

[0421]

혼성화 조건의 선택에 영향을 주는 기본 파라미터 및 적절한 조건을 고안하기 위한 보도는 예로써, Sambrook, Fritsch, and Maniatis, 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., *supra*; 그리고 Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel *et al.*, eds., John Wiley & Sons, Inc., 섹션 2.10과 6.3-6.4)에서 기술되고, 그리고 예로써, 핵산의 길이 및/또는 염기 조성에 기초하여, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0422]

변화는 핵산 내로 돌연변이에 의해 도입될 수 있고, 따라서 상기 핵산이 인코딩하는 폴리펩티드 (가령, 항체 또는 항체 유도체)의 아미노산 서열에서 변화가 발생할 수 있다. 돌연변이는 당분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 도입될 수 있다. 한 구체예에서, 예로써 특정 부위 돌연변이유발 (site-directed mutagenesis) 프로토콜을

이용하여 하나 이상의 특정한 아미노산 잔기가 변경된다. 다른 구체예에서, 하나 이상의 무작위로 선택된 잔기가 예로써, 무작위 돌연변이유발 (random mutagenesis) 프로토콜을 이용하여 변경된다. 어떤 방식으로 만들어지던 간에, 돌연변이체 폴리펩티드는 발현되고 원하는 특성에 대하여 스크리닝될 수 있다.

[0423] 핵산에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 현저하게 변화시키지 않으면서, 돌연변이가 상기 핵산 내로 도입될 수 있다. 가령, 비-필수 아미노산 잔기에서 아미노산 치환을 유발하는 뉴클레오티드 치환을 만들 수 있다. 대안으로, 핵산에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 선별적으로 변화시키는 하나 이상의 돌연변이가 상기 핵산 내로 도입될 수 있다. 가령, 돌연변이는 생물학적 활성을 정량적으로 또는 정성적으로 변화시킬 수 있다. 정량적 변화의 실례에는 활성의 증가, 감소 또는 소멸이 포함된다. 정성적 변화의 실례에는 항체의 항원 특이성 변화가 포함된다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 임의의 항원 결합 단백질을 인코딩하는 핵산은 당분야에 널리 확립된 분자 생물학 기술을 이용하여, 아미노산 서열이 변경되도록 돌연변이될 수 있다.

[0424] 다른 측면에서는 핵산 서열의 검출을 위한 프라이머 또는 혼성화 프로브로서 이용하기 적합한 핵산 분자를 제시한다. 핵산 분자는 전장 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 서열의 일부분, 예를 들면, 프로브 또는 프라이머로서 이용될 수 있는 단편 또는 폴리펩티드의 활성 부분 (가령, CGRP R 결합 부분)을 인코딩하는 단편만을 포함할 수 있다.

[0425] 핵산 서열에 기초된 프로브는 핵산 또는 유사한 핵산, 예를 들면, 폴리펩티드를 인코딩하는 전사체를 검출하는데 이용될 수 있다. 프로브는 라벨 기, 예를 들면, 방사성동위원소, 형광 화합물, 효소, 또는 효소 보조-인자를 포함할 수 있다. 이들 프로브는 이러한 폴리펩티드를 발현하는 세포를 확인하는데 이용될 수 있다.

[0426] 다른 측면에서는 폴리펩티드 또는 이의 일부분 (가령, 하나 이상의 CDR 또는 하나 이상의 가변 영역 도메인을 포함하는 단편)을 인코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 제시한다. 벡터의 실례에는 플라스미드, 바이러스 벡터, 비-에피솜 포유동물 벡터 및 발현 벡터, 예를 들면, 재조합 발현 벡터가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 재조합 발현 벡터는 숙주 세포 내에서 핵산의 발현에 적합한 형태로 핵산을 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 발현에 이용되는 숙주 세포에 기초하여 선택된 하나 이상의 조절 서열을 포함하고, 이들 조절 서열은 발현되는 핵산 서열에 작동가능하게 연결된다. 조절 서열에는 많은 유형의 숙주 세포 내에서 뉴클레오티드 서열의 구조적 발현을 주동하는 것들 (가령, SV40 초기 유전자 인핸서, 라우스 육종 (Rous sarcoma) 바이러스 프로모터와 사이토메갈로바이러스 프로모터), 일정한 숙주 세포 내에서 뉴클레오티드 서열의 발현을 주동하는 것들 (가령, 조직-특이적 조절 서열; Voss *et al.*, 1986, *Trends Biochem. Sci.* **11**:287, Maniatis *et al.*, 1987, *Science* **236**:1237, 이는 본 발명에 순전히 참조로서 편입됨), 그리고 특정한 처리 또는 조건에 의하여 뉴클레오티드 서열의 유도성 발현을 주동하는 것들 (가령, 포유동물 세포에서 메탈로티오닌 프로모터, 그리고 원핵과 진핵 생물체 둘 모두에서 tet-반응성 및/또는 스트렙토마이신 반응성 프로모터)이 포함된다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 발현 벡터의 설계는 형질전환되는 숙주 세포의 선택, 원하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있다. 이들 발현 벡터는 숙주 세포 내로 도입되고, 따라서 본 명세서에서 제시된 바와 같은 핵산에 의해 인코딩된 융합 단백질 또는 펩티드를 비롯한 단백질 또는 펩티드가 생산될 수 있다.

[0427] 다른 측면에서는 재조합 발현 벡터가 도입된 숙주 세포를 제시한다. 숙주 세포는 임의의 원핵 세포 (가령, 대장균 (*E. coli*)) 또는 진핵 세포 (가령, 효모, 곤충, 또는 포유동물 세포 (가령, CHO 세포))일 수 있다. 벡터 DNA는 전통적인 형질전환 또는 형질감염 기술을 통해 원핵 또는 진핵 세포 내로 도입될 수 있다. 포유동물 세포의 안정적인 형질감염을 위하여, 이용된 발현 벡터와 형질감염 기술에 따라서, 극히 일부의 세포만 그들의 게놈 내로 외래 DNA를 통합하는 것으로 알려져 있다. 이들 인터그란트 (integrant)를 확인하고 선별하기 위하여, 선별 가능 마커 (가령, 항생제에 대한 내성)를 인코딩하는 유전자가 일반적으로, 목적 유전자와 함께 숙주 세포 내로 도입된다. 선호되는 선별 가능 마커에는 약물, 예를 들면, G418, 히그로마이신과 메토폭사트에 대한 내성을 공여하는 것들이 포함된다. 도입된 핵산으로 안정적으로 형질감염된 세포는 다른 방법 중에서, 약물 선별 (drug selection)에 의해 확인될 수 있다 (가령, 선별 가능 마커 유전자를 통합하는 세포는 생존할 것이고, 그렇지 못한 세포는 사멸될 것이다).

[0428] 항원 결합 단백질의 제조

[0429] 예로써, 임의의 항체-생산 동물, 예를 들면, 생쥐, 쥐, 토끼, 염소, 당나귀, 또는 비-인간 영장류 (가령, 원숭이 (가령, 필리핀 원숭이 또는 레서스 원숭이) 또는 유인원 (가령, 침팬지))로부터 유래될 수 있는 비-인간 항체가 제시된다. 비-인간 항체는 가령, 시험관내 세포 배양 및 세포-배양 기초된 적용, 또는 항체에 대한 면역 반응 (immune response)이 발생하지 않거나 무의미하거나, 예방될 수 있거나, 관심 대상이 아니거나, 또는 요망

되는 임의의 다른 적용에서 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 항체는 상기에서 및/또는 하기 실시예 1-3에서 기술된 바와 같이, 당분야에 공지된 방법을 이용하여 동물을 면역화시킴으로써 생산될 수 있다. 이들 실시예에서는 3가지 상이한 면역원 제조물 - (i) CGRP R의 2가지 주요 성분 - RAMP1과 CRLR의 전장 이형을 발현하는 전체 세포; (ii) 이들 세포로부터 막 추출물; 그리고 (iii) CRLR과 RAMP1의 N-말단 세포외 도메인을 공동-발현시키고 정제함으로써 획득된 가용성 CGRP R을 이용한, 안티 CGRP R 항체의 산출을 기술한다. 항체는 다중클론이거나, 단일클론이거나, 또는 재조합 DNA를 발현함으로써 숙주 세포 내에서 합성될 수 있다. 완전한 인간 항체는 인간 면역글로불린 좌위를 보유하는 유전자도입 동물을 면역화시킴으로써, 또는 인간 항체의 레퍼토리를 발현하는 파지 전시 라이브러리 (phage display library)를 선택함으로써 앞서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0430] 단일클론 항체 (mAb)는 전통적인 단일클론 항체 방법, 예를 들면, Kohler and Milstein, 1975, *Nature* 256:495의 표준 체세포 혼성화 기술을 비롯한 다양한 기술에 의해 생산될 수 있다. 대안으로, 단일클론 항체를 생산하기 위한 다른 기술, 예를 들면, B-림프구의 바이러스 또는 종양발생 형질전환이 이용될 수 있다. 하이브리도마를 제조하는데 적합한 한 가지 동물 시스템은 무린 시스템인데, 이는 널리 확립된 절차이다. 면역화 프로토콜 및 융합을 위한 면역화된 비장세포의 분리 기술은 당분야에 공지되어 있고, 그리고 예시적인 접근법은 하기 실시예에서 기술된다. 이런 절차를 위하여, 면역화된 생쥐로부터 B 세포가 전형적으로, 적절한 영속화된 융합 상대, 예를 들면, 무린 골수종 세포주와 융합된다. 원하는 경우에, 생쥐 대신에 쥐 또는 다른 포유동물이 면역화될 수 있고, 그리고 이들 동물로부터 B 세포가 무린 골수종 세포주와 융합되어 하이브리도마가 만들어질 수 있다. 대안으로, 생쥐 이외의 출처로부터 골수종 세포주가 이용될 수도 있다. 하이브리도마를 만들기 위한 융합 절차 역시 널리 공지되어 있다

[0431] 본 명세서에서 제시되는 단일 사슬 항체는 아미노산 가교 (짧은 펩티드 링커)를 통해 중쇄와 경쇄 가변 도메인 (Fv 영역) 단편을 연결하여 단일 폴리펩티드 사슬을 산출함으로써 만들어질 수 있다. 이런 단일-사슬 Fv (scFv)는 2개의 가변 도메인 폴리펩티드 ( $V_L$ 과  $V_H$ )를 인코딩하는 DNA 사이에 펩티드 링커를 인코딩하는 DNA를 융합함으로써 만들어질 수 있다. 결과의 폴리펩티드는 스스로 본래 상태로 접힘되어 항원-결합 단량체를 형성하거나, 또는 이들은 2개의 가변 도메인 사이에 유연성 링커의 길이에 따라, 다합체 (가령, 이합체, 삼합체, 또는 사합체)를 형성할 수 있다 (Kortt *et al.*, 1997, *Prot. Eng.* 10:423; Kortt *et al.*, 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108). 상이한  $V_L$ 과  $V_H$  -포함 폴리펩티드를 결합함으로써, 상이한 에피토프에 결합하는 다중결합 scFv를 형성할 수 있다 (Kriangkum *et al.*, 2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40). 단일 사슬 항체의 생산을 위해 개발된 기술에는 U.S. Pat. No. 4,946,778; Bird, 1988, *Science* 242:423; Huston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5879; Ward *et al.*, 1989, *Nature* 334:544, de Graaf *et al.*, 2002, *Methods Mol Biol.* 178:379-387에서 기술된 것들이 포함된다. 본 명세서에 제시된 항체로부터 유래된 단일 사슬 항체에는 표 3에 제시된 중쇄와 경쇄 가변 영역의 가변 도메인 조합을 포함하는 scFv, 또는 표 4A와 4B에 제시된 CDR을 포함하는 경쇄와 중쇄 가변 도메인의 조합이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0432] 한 가지 하위부류인 본 명세서에서 제시된 항체는 하위부류 스위칭 방법을 이용하여, 상이한 하위부류의 항체로 변경될 수 있다. 따라서 IgG 항체는 예로써, IgM 항체로부터 유래될 수 있고, 그리고 그 반대일 수 있다. 이런 기술은 소정의 항체 (부모 항체)의 항원 결합 특성을 가질 뿐만 아니라 부모 항체와 상이한 항체 아이소타입 또는 하위부류와 연관된 생물학적 특성을 나타내는 새로운 항체의 제조를 가능하게 한다. 재조합 DNA 기술이 이용될 수 있다. 특정한 항체 폴리펩티드를 인코딩하는 클로닝된 DNA, 예를 들면, 원하는 아이소타입의 항체의 불변 도메인을 인코딩하는 DNA가 이런 절차에 이용될 수 있다 (참조: Lantto *et al.*, 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:303-316).

[0433] 따라서 본 명세서에 제시된 항체에는 예로써, 앞서 기술된 가변 도메인 조합을 포함하고 원하는 아이소타입을 갖는 것들 (가령, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, 그리고 IgD), 그리고 이들의 Fab 또는 F(ab')<sub>2</sub> 단편이 포함된다. 게다가, IgG4가 요망되면, IgG4 항체에서 이질 (heterogeneity)을 유발할 수 있는 H 사슬내 이황화 결합을 형성하는 성향을 경감시키기 위하여, Bloom *et al.*, 1997, *Protein Science* 6:407에서 기술된 바와 같이 힌지 영역 내에 점 돌연변이 (CPSCP→CPPCP)를 도입하는 것이 바람직할 수도 있다.

[0434] 게다가, 상이한 특성을 갖는 항체 (즉, 그들이 결합하는 항원에 대하여 가변적인 친화성을 갖는 항체)를 유도하는 기술 역시 공지되어 있다. 사슬 셔플링 (chain shuffling)으로 지칭되는 이와 같은 기술은 종종, 파지 전시로 지칭되는 섬유상 박테리오파지의 표면 상에 면역글로불린 가변 도메인 유전자 레퍼토리를 전시하는 것을 수반한다. 사슬 셔플링은 Marks *et al.*, 1992, *BioTechnology* 10:779에서 기술된 바와 같이, 합텐 2-페닐옥사졸-5-원에 대한 높은 친화성 항체를 제조하는데 이용되고 있다.

- [0435] 일정한 바람직한 기능적 및 생화학적 특징을 갖는 CGRP R 결합 단백질을 생산하기 위하여, 표 3에서 기술된 중쇄와 경쇄 가변 영역, 또는 표 4A와 4B에 기술된 CDR에 보존성 변형 (및 인코딩 핵산에 상응하는 변형)이 만들어질 수 있다. 이런 변형을 달성하는 방법은 앞서 기술된다.
- [0436] CGRP 항원 결합 단백질은 다양한 방식으로 더욱 변형될 수 있다. 가령, 이들이 치료 목적에 이용되면, 이들은 혈청 반감기를 연장시키거나, 또는 단백질 전달을 향상시키기 위하여 폴리에틸렌 글리콜과 접합 (페길화)될 수 있다. 대안으로, 본 발명의 항체 또는 이들의 단편의 V 영역은 상이한 항체 분자의 Fc 영역과 융합될 수 있다. 이러한 목적에 이용되는 Fc 영역은 이러한 영역이 보체에 결합하지 않고, 따라서 융합 단백질이 치료제로서 이용될 때 환자 내에서 세포 용해 (cell lysis)를 유도하는 가능성이 감소하도록 변형될 수 있다. 이에 더하여, 본 발명의 항체 또는 이들의 기능적 단편은 본 발명의 항체 또는 이들의 항원 결합 단편의 혈청 반감기를 향상시키기 위하여 인간 혈청 알부민과 접합될 수 있다. 항원 결합 단백질 또는 이들의 단편에 유용한 다른 융합 상대는 트랜스타이레틴 (TTR)이다. TTR은 사합체를 형성하는 능력을 갖고, 따라서 항체-TTR 융합 단백질은 그의 결합 친화력 (binding avidity)을 증가시키는 다가 항체 (multivalent antibody)를 형성할 수 있다.
- [0437] 대안으로, 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질의 기능적 및/또는 생화학적 특징에서 실질적인 변경은 예로써, (a) 시트 또는 나선 배좌로서 치환의 구역 내에서 분자 중추의 구조, (b) 표적 부위에서 상기 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 큰 부피를 유지하는 것에 대한 효과에서 현저하게 다른 중쇄와 경쇄의 아미노산 서열 내에서 치환을 발생시킴으로써 달성될 수 있다. "보존성 아미노산 치환"은 상기 위치에서 아미노산 잔기의 극성 또는 전하에 대한 효과가 거의 또는 전혀 없는 외래 잔기로 고유 아미노산 잔기의 치환을 수반할 수 있다 (상기 표 4 참조). 게다가, 폴리펩티드 내에서 임의의 고유 잔기 역시, 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 (alanine scanning mutagenesis)에 대하여 앞서 기술된 바와 같이, 알라닌으로 치환될 수 있다.
- [0438] 본 발명의 항체의 아미노산 치환 (보존성 또는 비-보존성)은 일괄적인 기술을 적용함으로써 당업자에 의해 수행될 수 있다. 아미노산 치환은 본 명세서에서 제시된 항체의 중요한 잔기를 확인하거나, 또는 인간 CGRP R에 대한 이들 항체의 친화성을 증가 또는 감소시키거나, 또는 본 명세서에서 제시된 다른 항원-결합 단백질의 결합 친화성을 변화시키는데 이용될 수 있다.
- [0439] 항원 결합 단백질을 발현하는 방법
- [0440] 앞서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 플라스미드, 발현 벡터, 전사 또는 발현 카세트의 형태로 발현 시스템과 구조체, 그리고 이런 발현 시스템 또는 구조체를 포함하는 숙주 세포 역시 본 명세서에서 제시된다.
- [0441] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 다수의 전통적인 기술 중에서 한 가지에 의해 제조될 수 있다. 가령, CGRP R 항원 결합 단백질은 당분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여, 재조합 발현 시스템에 의해 생산될 수 있다 (참조: Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.) Plenum Press, New York (1980); 그리고 Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988)).
- [0442] 항원 결합 단백질은 하이브리도마 세포주 (가령, 특히, 항체가 하이브리도마에서 발현될 수 있다), 또는 하이브리도마 이외의 세포주에서 발현될 수 있다. 이들 항체를 인코딩하는 발현 구조체는 포유동물, 곤충 또는 미생물 숙주 세포를 형질전환시키는데 이용될 수 있다. 형질전환은 예로써, 바이러스 또는 박테리오파지 내에서 폴리뉴클레오티드를 포장 (packaging)하고, 그리고 미국 특허 No. 4,399,216; No. 4,912,040; No. 4,740,461; No. 4,959,455에서 예시된 바와 같이, 당분야에 공지된 형질감염 절차에 의해 상기 구조체로 숙주 세포를 형질도입하는 것을 비롯하여, 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 임의의 공지된 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 이용된 최적 형질전환 절차는 어떤 유형의 숙주 세포가 형질전환되는 지에 좌우될 것이다. 이중기원 폴리뉴클레오티드를 포유동물 세포 내로 도입하는 방법은 당분야에 널리 공지되어 있고, 그리고 여기에는 텍스트란-매개된 형질감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌 (polybrene) 매개된 형질감염, 원형질체 (protoplast) 융합, 전기천공 (electroporation), 리포솜 내에서 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화, 핵산과 양으로 하전된 지질의 혼합, 그리고 핵 내로 DNA의 직접적인 미세주입 (microinjection)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0443] 재조합 발현 구조체는 전형적으로, 아래 중에서 하나 이상을 포함하는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자를 포함한다: 본 명세서에서 제시된 하나 이상의 CDR; 경쇄 불변 영역; 경쇄 가변 영역; 중쇄 불변 영역 (가령, C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2 및/또는 C<sub>H</sub>3); 및/또는 CGRP R 항원 결합 단백질의 다른 스캐폴드 (scaffold) 부분. 이들 핵산 서열은 표준 절찰 기술을 이용하여 적절한 발현 벡터 내로 삽입된다. 한 구체예에서, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역은 항-CGRP



R-특이적 중쇄 또는 경쇄 가변 영역의 C-말단에 부가되고 발현 벡터 내로 결합된다. 벡터는 전형적으로, 이용되는 특정한 숙주 세포 내에서 기능하는 것으로 선택된다 (즉, 벡터는 숙주 세포 기구와 양립하고 유전자의 증폭 및/또는 발현이 발생할 수 있도록 한다). 일부 구체예에서, 단백질 리포터, 예를 들면, 디히드로엽산 환원효소 (dihydrofolate reductase)를 이용한 단백질-단편 상보성 (complementation) 분석법을 이용하는 벡터가 이용된다 (참조: U.S. Pat. No. 6,270,964, 이는 본 발명에 참조로서 편입됨). 적절한 발현 벡터는 예로써, Invitrogen Life Technologies 또는 BD Biosciences (이전에, "Clontech")로부터 구입될 수 있다. 이들 항체와 단편을 클로닝하고 발현하는데 유용한 다른 벡터에는 본 발명에 참조로서 편입되는 Bianchi and McGrew, 2003, *Biotech. Biotechnol. Bioeng.* 84:439-44에서 기술된 것들이 포함된다. 추가의 적절한 발현 벡터는 예로써, *Methods Enzymol.*, vol. 185 (D. V. Goeddel, ed.), 1990, New York: Academic Press에서 논의된다.

[0444] 전형적으로, 임의의 숙주 세포에 이용되는 발현 벡터는 플라스미드 유지, 그리고 외인성 뉴클레오티드 서열의 클로닝과 발현을 위한 서열을 보유할 것이다. 일정한 구체예에서 "측면 서열 (flanking sequence)"로 지칭되는 이런 서열은 전형적으로, 아래의 뉴클레오티드 서열 중에서 하나 이상을 포함할 것이다: 프로모터, 하나 이상의 인핸서 서열, 복제 기원, 전사 종결 서열, 공여자와 수용자 절단점합 부위 (splice site)를 보유하는 완전 인트론 서열, 폴리펩티드 분비를 위한 리더 서열을 인코딩하는 서열, 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 서열, 발현되는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 삽입하기 위한 폴리링커 영역, 그리고 선별가능 마커 요소. 이들 각 서열은 하기에 논의된다.

[0445] 선택적으로, 벡터는 CGRP R 결합 단백질 코딩 서열의 5' 또는 3' 단부에 위치한 "태그"-인코딩 서열, 즉, 올리고뉴클레오티드 분자를 보유할 수 있다; 상기 올리고뉴클레오티드 서열은 polyHis (가령, hexaHis), 또는 상업적으로 가용한 항체가 존재하는 다른 "태그", 예를 들면, FLAG®, HA (해마글루티닌 인플루엔자 바이러스), 또는 myc를 인코딩한다. 이러한 태그는 전형적으로, 폴리펩티드의 발현 시에 상기 폴리펩티드에 융합되고, 그리고 숙주 세포로부터 CGRP R 결합 단백질의 친화성 정제 또는 검출의 수단으로서 기능할 수 있다. 친화성 정제는 예로써, 친화성 매트릭스로서 태그에 대한 항체를 이용한 칼럼 크로마토그래피 (column chromatography)에 의해 달성될 수 있다. 선택적으로, 태그는 절단을 위한 일정한 펩티다아제의 이용과 같은 다양한 수단에 의해, 정제된 CGRP R 결합 단백질로부터 차후에 제거될 수 있다.

[0446] 측면 서열은 상동성 (즉, 숙주 세포로서 동일한 종 및/또는 균주로부터), 이종기원 (즉, 숙주 세포 종 또는 균주와 상이한 종으로부터), 하이브리드 (즉, 한 가지 이상의 출처로부터 측면 서열의 조합), 합성 또는 고유일 수 있다. 따라서 측면 서열의 출처는 이러한 측면 서열이 숙주 세포 기구에서 기능적이고, 그리고 이러한 숙주 세포 기구에 의해 활성화될 수 있으면, 임의의 원핵 또는 진핵 생물체, 임의의 척추동물 또는 무척추동물, 또는 임의의 식물일 수 있다.

[0447] 벡터에 유용한 측면 서열은 당분야에 널리 공지된 여러 방법 중에서 한 가지에 의해 획득될 수 있다. 전형적으로, 본 발명에 유용한 측면 서열은 맵핑 (mapping) 및/또는 제한 엔도뉴클레아제 절단에 의해 미리 확인되었고, 따라서 적절한 제한 엔도뉴클레아제를 이용하여 적절한 조직 출처로부터 분리될 수 있다. 일부 경우에, 측면 서열의 완전 뉴클레오티드 서열은 알려져 있다. 여기서, 측면 서열은 핵산 합성 또는 클로닝을 위한 본 명세서에서 제시된 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0448] 측면 서열의 전부 또는 일부만 알려져 있는 지에 상관없이, 이는 중합효소 연쇄 반응 (PCR)을 이용하여 및/또는 적절한 프로브, 예를 들면, 동일하거나 상이한 종으로부터 올리고뉴클레오티드 및/또는 측면 서열 단편으로 게놈 라이브러리를 스크리닝함으로써 획득될 수 있다. 측면 서열이 알려져 있지 않으면, 측면 서열을 보유하는 DNA의 단편이 예로써, 코딩 서열 또는 심지어 다른 유전자(들)를 보유하는 DNA의 더욱 큰 조각으로부터 분리될 수 있다. 분리는 적절한 DNA 단편을 산출하는 제한 엔도뉴클레아제 절단, 그 이후에 아가로스 겔 정제, Qiagen® 칼럼 크로마토그래피 (Chatsworth, CA), 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 이용한 분리에 의해 달성될 수 있다. 이러한 목적을 달성하기 위한 적절한 효소의 선택은 당업자에게 명백할 것이다.

[0449] 복제 기원은 전형적으로, 상업적으로 구입된 원핵 발현 벡터의 일부이고, 그리고 숙주 세포 내에서 상기 벡터의 증폭을 보조한다. 선택되는 벡터가 복제 기원 부위를 보유하지 않으면, 이는 공지된 서열에 기초하여 화학적으로 합성되고, 그리고 벡터 내로 결합될 수 있다. 가령, 플라스미드 pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA)로부터 복제 기원이 대부분의 그람-음성 세균에 적합하고, 그리고 다양한 바이러스 기원 (가령, SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, 수포성 구내염 바이러스 (VSV), 또는 유두종바이러스, 예를 들면, HPV 또는 BPV)이 포유동물 세포 내에서 벡터를 클로닝하는데 유용하다. 일반적으로, 복제 기원 성분은 포유동물 발현 벡터에 필요하지 않다 (가령, SV40 기원은 바이러스 초기 프로모터 역시 보유하기 때문에, 종종 이용된다).

- [0450] 전사 종결 서열은 전형적으로, 폴리펩티드 코딩 영역의 단부에서 3'에 위치하고, 그리고 전사를 종결시키는 기능을 한다. 일반적으로, 원핵 세포에서 전사 종결 서열은 G-C 풍부한 단편, 그 이후에 폴리-T 서열이다. 전사 종결 서열이 라이브리리로부터 용이하게 클로닝되거나, 또는 심지어, 벡터의 일부로서 상업적으로 구입되긴 하지만, 이는 또한, 본 명세서에서 제시된 것들과 같은 핵산 합성을 위한 방법을 이용하여 용이하게 합성될 수 있다.
- [0451] 선별가능 마커 유전자는 선별적인 배양 배지에서 성장되는 숙주 세포의 생존과 성장을 위하여 필요한 단백질을 인코딩한다. 전형적인 선별 마커 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들면, 원핵 숙주 세포의 경우에 암피실린, 테트라사이클린, 또는 카나마이신에 대한 내성을 공여하거나; (b) 세포의 영양요구성 결함 (auxotrophic deficiency)을 보완하거나; 또는 (c) 복합 배지 또는 규정 배지로부터 가용하지 않은 중요한 영양분을 공급하는 단백질을 인코딩한다. 특정한 선별가능 마커는 카나마이신 내성 유전자, 암피실린 내성 유전자, 그리고 테트라사이클린 내성 유전자이다. 유리하게는, 네오마이신 내성 유전자 역시 원핵과 진핵 숙주 세포 둘 모두에서 선별에 이용될 수 있다.
- [0452] 다른 선별가능 유전자가 발현되는 유전자를 증폭하는데 이용될 수 있다. 증폭은 성장 또는 세포 생존에 중요한 단백질의 생산에 요구되는 유전자가 재조합 세포의 후세대의 염색체 내에서 직렬식으로 반복되는 과정이다. 포유동물 세포에 적합한 선별가능 마커의 실례에는 디히드로엽산 환원효소 (DHFR) 및 프로모터-없음 티미딘 키나아제 유전자가 포함된다. 포유동물 세포 형질전환체 (transformant)는 벡터 내에 존재하는 선별가능 유전자에 의하여 형질전환체만 유일하게 적응하고 생존하게 되는 도태 압력 (selection pressure) 하에 놓여진다. 도태 압력은 배지 내에서 선별 작인 (selection agent)의 농도가 연속적으로 증가되어 선별가능 유전자, 그리고 다른 유전자, 예를 들면, CGRP R에 결합하는 항원 결합 단백질을 인코딩하는 DNA 둘 모두의 증폭을 유발하는 조건 하에, 형질전환된 세포를 배양함으로써 강제된다. 결과적으로, 증가된 양의 폴리펩티드, 예를 들면, 항원 결합 단백질이 증폭된 DNA로부터 합성된다.
- [0453] 리보솜-결합 부위는 일반적으로, mRNA의 번역 개시에 필요하고 Shine-Dalgarno 서열 (원핵생물) 또는 Kozak 서열 (진핵생물)로 특징된다. 이러한 요소는 전형적으로, 프로모터의 3'에, 그리고 발현되는 폴리펩티드의 코딩 서열의 5'에 위치한다.
- [0454] 당화가 진핵 숙주 세포 발현 시스템에서 요망되는 경우와 같은 일부 경우에, 당화 또는 수율을 개선하기 위하여 다양한 프리 (pre)- 또는 프로 (pro)-서열이 조작될 수 있다. 가령, 특정한 신호 펩티드의 펩티다아제 절단 부위가 변경되거나, 또는 프로서열 (prosequence)이 추가되는데, 이것 역시 당화에 영향을 줄 수 있다. 최종 단백질 산물은 -1 위치 (성숙 단백질의 첫 번째 아미노산에 상대적인)에서, 발현에 부수되는 하나 이상의 추가적인 아미노산을 포함하고, 이들 아미노산은 완전하게 제거되지 않을 수도 있다. 가령, 최종 단백질 산물은 아미노말단에 부착된, 펩티다아제 절단 부위에서 관찰되는 1개 또는 2개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 대안으로, 일부 효소 절단 부위의 이용은 상기 효소가 성숙 폴리펩티드 내에서 이런 구역을 절단하면, 원하는 폴리펩티드의 약간 절단된 형태를 산출할 수 있다.
- [0455] 발현과 클로닝은 전형적으로, 숙주 생물체에 의해 인식되고 CGRP R 결합 단백질을 인코딩하는 분자에 작동가능하게 연결되는 프로모터를 수반한다. 프로모터는 구조 유전자의 전사를 제어하는 구조 유전자 (일반적으로, 대략 100 내지 1000 bp)의 시작 코돈 (start codon)의 상류 (즉, 5')에 위치하는 비-전사된 서열이다. 프로모터는 전통적으로, 2가지 부류: 유도성 프로모터와 구조성 프로모터 중에서 한 가지로 분류된다. 유도성 프로모터는 배양 조건에서 상당한 변화, 예를 들면, 영양분의 존재 또는 부재, 또는 온도에서 변화에 응하여 그들의 제어 하에 DNA로부터 증가된 수준의 전사를 개시한다. 다른 한편, 구조성 프로모터는 그들이 작동가능하게 연결된 유전자를 일정하게, 다시 말하면, 유전자 발현에 대한 거의 또는 전혀 제어 없이 전사한다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식되는 다수의 프로모터가 널리 알려져 있다. 적절한 프로모터는 제한 효소 절단으로 출처 DNA로부터 프로모터를 제거하고 원하는 프로모터 서열을 벡터 내로 삽입함으로써, CGRP R 결합 단백질을 포함하는 중쇄 또는 경쇄를 인코딩하는 DNA에 작동가능하게 연결된다.
- [0456] 효모 숙주에 이용하기 적합한 프로모터 역시 당분야에 널리 공지되어 있다. 유리하게는, 효모 인핸서가 효모 프로모터와 함께 이용된다. 포유동물 숙주 세포에 이용하기 적합한 프로모터는 널리 알려져 있고, 그리고 여기에는 바이러스, 예를 들면, 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스 (가령, 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스, 그리고 유인원 바이러스 40 (SV40)의 게놈으로부터 획득된 것들이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 다른 적절한 포유동물 프로모터에는 이중기원 포유동물 프로모터, 예를 들면, 열-쇼크 프로모터 및 액틴 프로모터가 포함된다.

- [0457] 고려되는 추가의 프로모터에는 SV40 초기 프로모터 (Benoist and Chambon, 1981, *Nature* 290:304-310); CMV 프로모터 (Thornsen *et al.*, 1984, *Proc. Natl. Acad. U.S.A.* 81:659-663); 라우스 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복 (long terminal repeat)에 내포된 프로모터 (Yamamoto *et al.*, 1980, *Cell* 22:787-797); 헤르페스 티미딘 키나아제 프로모터 (Wagner *et al.*, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:1444-1445); 메탈로티오닌 유전자로부터 프로모터와 조절 서열 (Prinster *et al.*, 1982, *Nature* 296:39-42); 그리고 원핵 프로모터, 예를 들면, 베타-락타마아제 프로모터 (Villa-Kamaroff *et al.*, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75:3727-3731); 또는 tac 프로모터 (DeBoer *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:21-25)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 또한, 아래의 동물 전사 제어 영역이 고려되는데, 이들은 조직 특이성을 나타내고 유전자도입 동물에서 이용되고 있다: 췌장 샘파리 세포에서 활동성인 엘라스타아제 I 유전자 제어 영역 (Swift *et al.*, 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitz *et al.*, 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515); 췌장 베타 세포에서 활동성인 인슐린 유전자 제어 영역 (Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122); 림프계 세포에서 활동성인 면역글로불린 유전자 제어 영역 (Grosschedl *et al.*, 1984, *Cell* 38:647-658; Adames *et al.*, 1985, *Nature* 318:533-538; Alexander *et al.*, 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7:1436-1444); 고환, 유방, 림프계와 비만 (mast) 세포에서 활동성인 생쥐 유선 종양 바이러스 제어 영역 (Leder *et al.*, 1986, *Cell* 45:485-495); 간에서 활동성인 알부민 유전자 제어 영역 (Pinkert *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1:268-276); 간에서 활동성인 알파-페토-단백질 유전자 제어 영역 (Krumlauf *et al.*, 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:1639-1648; Hammer *et al.*, 1987, *Science* 253:53-58); 간에서 활동성인 알파 1-안티트립신 유전자 제어 영역 (Kelsey *et al.*, 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171); 골수 세포에서 활동성 베타-글로빈 유전자 제어 영역 (Mogam *et al.*, 1985, *Nature* 315:338-340; Kollias *et al.*, 1986, *Cell* 46:89-94); 뇌 내에서 희소돌기아교세포 (oligodendrocyte)에서 활동성인 미엘린 염기성 단백질 유전자 제어 영역 (Readhead *et al.*, 1987, *Cell* 48:703-712); 골격근에서 활동성인 미오신 경쇄-2 유전자 제어 영역 (Sani, 1985, *Nature* 314:283-286); 그리고 시상하부에서 활동성인 성선자극호르몬 방출 호르몬 유전자 제어 영역 (Mason *et al.*, 1986, *Science* 234:1372-1378).
- [0458] 인헨서 서열은 고등 진핵생물에 의한, 인간 CGRP R 결합 단백질을 포함하는 경쇄 또는 중쇄를 인코딩하는 DNA의 전사를 증가시키기 위하여 벡터 내로 삽입될 수 있다. 인헨서는 프로모터에 작용하여 전사를 증가시키고 대략 10300 bp 길이를 갖는 DNA의 cis-작용 요소이다. 인헨서는 상대적으로, 배향과 위치 독립적이고 상기 전사 단위 (transcription unit)의 5'와 3' 위치 둘 모두에서 관찰된다. 포유동물 유전자로부터 가용한 여러 인헨서 서열이 알려져 있다 (가령, 글로빈, 엘라스타아제, 알부민, 알파-페토-단백질과 인슐린). 하지만, 전형적으로, 바이러스로부터 인헨서가 이용된다. SV40 인헨서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인헨서, 폴리오마 인헨서, 그리고 당분야에 공지된 아데노바이러스 인헨서는 진핵 프로모터의 활성화를 위한 예시적인 향상 요소이다. 인헨서가 벡터 내에서 코딩 서열의 5' 또는 3'에 배치될 수 있긴 하지만, 이는 전형적으로, 프로모터로부터 5' 부위에 위치한다. 적절한 고유 또는 이중기원 신호 서열 (리더 서열 또는 신호 펩티드)을 인코딩하는 서열이 항체의 세포의 분비를 촉진하기 위하여, 발현 벡터 내로 통합될 수 있다. 신호 펩티드 또는 리더의 선택은 항체가 생산되는 숙주 세포의 유형에 좌우되고, 그리고 이중기원 신호 서열이 고유 신호 서열을 대체할 수 있다. 포유동물 숙주 세포에서 기능적인 신호 펩티드의 실례에는 미국 특허 No. 4,965,195에서 기술된 인터류킨-7 (IL-7)에 대한 신호 서열; Cosman *et al.*, 1984, *Nature* 312:768에서 기술된 인터류킨-2 수용체에 대한 신호 서열; EP 특허 No. 0367 566에서 기술된 인터류킨-4 수용체 신호 펩티드; U.S. 특허 No. 4,968,607에서 기술된 유형 I 인터류킨-1 수용체 신호 펩티드; EP 특허 No. 0 460 846에서 기술된 유형 II 인터류킨-1 수용체 신호 펩티드가 포함된다.
- [0459] 본 명세서에서 제시된 발현 벡터는 상업적으로 가용한 벡터와 같은 시작 벡터로부터 작제될 수 있다. 이런 벡터는 원하는 측면 서열의 전부를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 본 명세서에서 제시된 측면 서열 중에서 한 가지 이상이 벡터 내에 미리 존재하지 않는 경우에, 이들은 개별적으로 획득되고 벡터 내로 결합될 수 있다. 각각의 측면 서열을 획득하는데 이용되는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.
- [0460] 벡터가 작제되고, 그리고 경쇄, 중쇄, 또는 CGRP R 항원 결합 서열을 포함하는 경쇄와 중쇄를 인코딩하는 핵산 분자가 상기 벡터의 적절한 부위 내로 삽입된 이후, 완전한 벡터는 증폭 및/또는 폴리펩티드 발현을 위하여 적절한 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 항원-결합 단백질에 대한 발현 벡터의 선택된 숙주 세포 내로의 형질전환은 형질감염, 감염, 인산칼슘 공동-침전, 전기천공, 미세주입, 리포펙션 (lipofection), DEAE-텍스트란 매개된 형질감염, 또는 다른 공지된 기술을 비롯한 널리 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 선택된 방법은 부분적으로, 이용되는 숙주 세포의 유형의 함수일 것이다. 이들 방법 및 다른 적절한 방법은 당업자에게 널리 공지되어



있고, 그리고 예로써, Sambrook *et al.*, 2001, *supra*에서 기술된다.

- [0461] 숙주 세포는 적절한 조건 하에 배양될 때, 항원 결합 단백질을 합성하고, 이는 차후에, 배양 배지로부터 (숙주 세포가 항원 결합 단백질을 배지 내로 분비하면). 또는 이를 생산하는 숙주 세포로부터 직접적으로 (항원 결합 단백질이 분비되지 않으면) 수집될 수 있다. 적절한 숙주 세포의 선택은 다양한 인자, 예를 들면, 원하는 발현 수준, 활성을 위하여 바람직하거나 필수적인 폴리펩티드 변형 (가령, 당화 또는 포스포릴화), 그리고 생물학적으로 활성 분자로 접합의 용이성에 좌우될 것이다.
- [0462] 발현을 위한 숙주로서 가용한 포유동물 세포주는 당분야에 널리 공지되어 있고, 그리고 여기에는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, HeLa 세포, 아기 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (가령, Hep G2), 그리고 다수의 기타 세포주가 포함되지만 이들에 국한되지 않는, American Type Culture Collection (ATCC)으로부터 입수가 가능한 영속화된 세포주가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일정한 구체예에서, 세포주는 어떤 세포주가 높은 발현 수준을 갖고, 그리고 CGRP R 결합 특성을 갖는 항원 결합 단백질을 구조적으로 생산하는 지를 결정함으로써 선택될 수 있다. 다른 구체예에서, 자신의 항체를 만들지 못하지만 이중 기원 항체를 만들고 분비하는 능력을 갖는 B 세포 계통의 세포주가 선택될 수 있다.
- [0463] 진단적 및 치료적 목적을 위한 인간 CGRP 항원 결합 단백질의 용도
- [0464] 항원 결합 단백질은 생물학적 시료에서 CGRP R의 검출 및 CGRP R을 생산하는 세포 또는 조직의 확인에 유용하다. 가령, CGRP R 항원 결합 단백질은 진단적 분석법, 예를 들면, 조직 또는 세포 내에서 발현된 CGRP R을 검출하고 및/또는 정량하는 결합 분석법에 이용될 수 있다. CGRP R에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질은 또한, 병든 환자에서 CGRP R에 관련된 질환의 치료에 이용될 수 있다. 이에 더하여, CGRP R 항원 결합 단백질은 CGRP R이 리간드 CGRP와 복합체를 형성하는 것을 저해하고, 따라서 세포 또는 조직 내에서 CGRP R의 생물학적 활성을 조정하는데 이용될 수 있다. 조정될 수 있는 활성의 실례에는 혈관확장 저해 및/또는 신경성 염증 감소가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 따라서 CGRP R에 결합하는 항원 결합 단백질은 다른 결합 화합물과의 상호작용을 조정하고 및/또는 차단할 수 있고, 그러므로 CGRP R에 관련된 질환을 개선하는데 치료적 효용을 갖는다.
- [0465] 징후
- [0466] 인간 CGRP R과 연관된 질환 또는 장애에는 환자에서 발병이 적어도 부분적으로, CGRP R과 이의 리간드, CGRP의 상호작용에 의해 유발되는 임의의 질환 또는 장애가 포함된다. 질환 또는 장애의 심각도 역시 CGRP R의 CGRP와의 상호작용에 의해 증가 또는 감소될 수 있다. 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질로 치료될 수 있는 질환과 이상의 실례에는 두통, 예를 들면, 군발성 두통, 편두통, 만성 통증, 유형 II 당뇨병, 염증, 예를 들면, 신경성 염증, 심혈관 질환, 그리고 내독소혈증과 패혈증과 연관된 혈류 장애가 포함된다.
- [0467] 특히, 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 편두통 발생이 시작된 이후 시작되는 단기 치료로서, 및/또는 편두통 발생과 연관된 증상, 예를 들면, 통증 증상의 빈도 및/또는 심각도를 예방 또는 감소시키기 위하여 예로써, 매일, 매주, 격주, 매월, 격월, 연2회 등으로 투여되는 예방적 치료로서 편두통을 치료하는데 이용될 수 있다.
- [0468] 진단적 방법
- [0469] 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질은 CGRP R과 연관된 질환 및/또는 장애를 검출, 진단, 또는 모니터링하기 위한 진단적 목적에 이용될 수 있다. 또한, 당업자에게 공지된 고전적인 면역조직화학적 방법을 이용하여 시료 내에서 CGRP R의 존재의 검출을 위한 방법이 제시된다 (가령, Tijssen, 1993, *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays*, Vol. 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen *et al.*, 1985, *J. Cell. Biol.* 101:976-985; Jalkanen *et al.*, 1987, *J. Cell Biol.* 105:3087-3096). CGRP R의 검출은 생체내에서 또는 시험관내에서 수행될 수 있다.
- [0470] 본 명세서에서 제시된 진단적 적용은 CGRP R의 발현 및 CGRP R에 이들 리간드의 결합을 검출하기 위한 항원 결합 단백질의 이용을 포함한다. CGRP R의 존재의 검출에 유용한 방법의 실례에는 면역분석법, 예를 들면, 효소 결합 면역흡착 분석법 (ELISA) 및 방사성면역분석법 (RIA)이 포함된다.
- [0471] 진단적 적용을 위하여, 항원 결합 단백질은 전형적으로, 검출가능 표지화 기로 표지될 것이다. 적절한 표지화 기에는 방사성동위원소 또는 방사성핵종 (가령,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ), 형광 기 (가령,

FITC, 로다민, 란탄족 형광체), 효소 기 (가령, 양고추냉이 과산화효소,  $\beta$ -갈락토시다아제, 루시페라아제, 알칼리성 포스포타아제), 화학발광 기, 비오틴닐 기, 또는 이차 리포터에 의해 인식되는 미리 결정된 폴리펩티드 에피토프 (가령, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 표지화 기는 잠재적인 입체 방해 (steric hindrance)를 감소시키기 위하여 다양한 길이의 스페이서 암 (arm)을 통해 항원 결합 단백질에 결합된다. 단백질을 표지화하기 위한 다양한 방법이 당분야에 공지되어 있고 이용될 수 있다.

[0472] 다른 측면에서, 항원 결합 단백질은 CGRP R을 발현하는 세포(들)을 확인하는데 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표지화 기로 표지되고, 그리고 CGRP R에 표지된 항원 결합 단백질의 결합이 검출된다. 더욱 특정한 구체예에서, CGRP R에 항원 결합 단백질의 결합은 생체내에서 검출된다. 더욱 특정한 구체예에서, CGRP R 항원 결합 단백질은 당분야에 공지된 기술을 이용하여 분리되고 측정된다 (참조: *Harlow and Lane*, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 and periodic supplements); *John E. Coligan, ed.*, 1993, *Current Protocols In Immunology* New York: John Wiley & Sons).

[0473] 다른 측면에서는 CGRP R에의 결합에 대하여 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질과 경쟁하는 검사 분자의 존재를 검출하는 것을 제시한다. 이와 같은 한 가지 분석법의 실례는 검사 분자의 존재 또는 부재에서 일정한 양의 CGRP R을 내포하는 용액 내에서 유리 항원 결합 단백질의 양을 검출하는 단계를 수반할 것이다. 유리 항원 결합 단백질 (즉, CGRP R에 결합되지 않은 항원 결합 단백질)의 양에서 증가는 검사 분자가 CGRP R 결합에 대하여 항원 결합 단백질과 경쟁할 수 있음을 지시할 것이다. 한 구체예에서, 항원 결합 단백질은 표지화 기로 표지된다. 대안으로, 검사 분자는 표지되고, 그리고 유리 검사 분자의 양은 항원 결합 단백질의 존재와 부재에서 모니터링된다.

[0474] 치료 방법: 의약품 제제, 투여 경로

[0475] 항원 결합 단백질을 이용하는 방법 역시 제시된다. 일부 방법에서, 항원 결합 단백질은 환자에 제공된다. 항원 결합 단백질은 인간 CGRP R에 CGRP의 결합을 저해한다.

[0476] 하나 또는 복수의 항원 결합 단백질의 치료 효과량, 그리고 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 용해화제, 유화제, 보존제, 및/또는 어췌번트를 포함하는 제약학적 조성물 역시 제시된다. 이에 더하여, 예로써, 이런 제약학적 조성물을 투여함으로써 편두통 환자를 치료하는 방법이 포함된다. 용어 "환자"는 인간 환자를 포함한다.

[0477] 허용되는 제제 물질은 이용되는 용량과 농도에서 수용자에 비독성이다. 특정한 구체예에서, 치료 효과량의 인간 CGRP R 항원 결합 단백질을 포함하는 제약학적 조성물이 제시된다.

[0478] 일정한 구체예에서, 허용되는 제제 물질은 바람직하게는, 이용되는 용량과 농도에서 수용자에 비독성이다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 예로써, 조성물의 pH, 오스몰농도, 점성도, 투명도, 색깔, 등장도, 향기, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출의 속도, 흡수 또는 침투를 변경, 유지 또는 보존하기 위한 일정한 제제 물질을 포함할 수 있다. 이런 구체예에서, 적절한 제제 물질에는 아미노산 (가령, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 향미생물제; 항산화제 (가령, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충액 (가령, 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 구연산염, 인산염 또는 다른 유기산); 부피형성제 (가령, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트화제 (가령, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제 (가령, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 그리고 기타 탄수화물 (가령, 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린); 단백질 (가령, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 풍미제와 희석제; 유화제; 친수성 중합체 (가령, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (가령, 나트륨); 보존제 (가령, 벤잘코늄 염화물, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페니틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 수소 과산화물); 용제 (가령, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올 (가령, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제 (가령, Pluronic, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예를 들면, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 티록사폴); 안정성 증진제 (가령, 수크로오스 또는 소르비톨); 강장 증진제 (가령, 알칼리성 금속 할로겐화합물, 바람직하게는, 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 운반제; 희석제; 부형제 및/또는 제약학적 어췌번트가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다 (참조: REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company).

[0479] 일정한 구체예에서, 최적 제약학적 조성물은 예로서, 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 원하는 용량에 따라서 당



업자에 의해 결정될 것이다 (참조: REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, *supra*). 일정한 구체예에서, 이들 조성물은 본 명세서에서 제시된 항원 결합 단백질의 신체 상태, 안정성, 생체 방출 속도 및 생체내 제거 속도에 영향을 줄 수 있다. 일정한 구체예에서, 제약학적 조성물에서 일차 운반제 또는 담체는 본성에서 수성 또는 비수성일 수 있다. 가령, 적절한 운반제 또는 담체는 가능하게는, 비경구 투여를 위한 조성물에서 통상적인 다른 물질로 보충된 주사용수, 생리 염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있다. 중성의 완충된 염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 염수가 더욱 예시적인 운반제이다. 특정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 대략 pH 7.0-8.5의 Tris 완충액, 또는 대략 pH 4.0-5.5의 아세트산염 완충액을 포함하고, 그리고 소르비톨 또는 적절한 대체물을 더욱 포함할 수 있다. 일정한 구체예에서, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질 조성물은 동결건조된 덩어리 또는 수성 용액의 형태로, 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 선택적 제제화 약물 (formulation agent) (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, *supra*)과 혼합함으로써 보관 목적으로 제조될 수 있다. 게다가, 일정한 구체예에서, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질은 적절한 부형제, 예를 들면, 수크로오스를 이용하여 동결건조물 (lyophilizate)로서 제제화될 수 있다.

[0480] 제약학적 조성물은 비경구 전달을 위하여 선택될 수 있다. 대안으로, 이들 조성물은 소화관 (digestive tract)을 통한 흡입 또는 전달, 예를 들면 경구 전달을 위하여 선택될 수 있다. 이런 제약학적으로 허용되는 조성물의 제조는 당분야의 평균적인 지식 내에 있다.

[0481] 제제 성분은 바람직하게는, 투여 부위에 허용되는 농도로 존재한다. 일정한 구체예에서, 조성물을 생리 pH 또는 이보다 약간 낮은 pH에서, 전형적으로 대략 5 내지 대략 8의 pH 범위 내에 유지하기 위하여 완충액이 이용된다.

[0482] 비경구 투여가 계획되면, 치료적 조성물은 제약학적으로 허용되는 운반제 내에서 원하는 인간 CGRP R 결합 단백질을 포함하는, 발열원-없는, 비경구에 허용되는 수성 용액의 형태로 제공될 수 있다. 비경구 주입에 특히 적합한 운반제는 무균 증류수이고, 여기서 인간 CGRP R 항원 결합 단백질은 적절하게 보존된 무균 등장성 용액으로 제제화된다. 일정한 구체예에서, 이러한 제조는 저장소 주입 (depot injection)을 통해 전달될 수 있는 산물의 제어된 방출 또는 지속된 방출을 제공할 수 있는 약물, 예를 들면, 주사가능 미소구체 (microsphere), 생체-부식성 입자, 중합체성 화합물 (가령, 폴리락트산 또는 폴리글리콜산), 비드 또는 리포솜으로, 원하는 분자의 제제화를 수반할 수 있다. 일정한 구체예에서, 순환 (circulation)에서 존속 기간을 증진하는 효과를 갖는 히알루론산 역시 이용될 수 있다. 일정한 구체예에서, 원하는 항원 결합 단백질을 도입하기 위하여 이식가능 약물 전달 장치 (implantable drug delivery device)가 이용될 수 있다.

[0483] 일정한 제약학적 조성물은 저해를 목적으로 제제화된다. 일부 구체예에서, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질은 건성 흡입가능 분말로서 제제화된다. 특정한 구체예에서, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질 흡입 용액은 또한, 에어로졸 전달을 위한 추진제로 제제화될 수 있다. 일정한 구체예에서, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여 및 이에 따른 제제화 방법은 국제 특허 출원 No. PCT/US94/001875에서 더욱 기술되는데, 이는 참조로서 편입되고 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 기술한다. 일부 제제는 경구 투여될 수 있다. 이러한 방식으로 투여되는 인간 CGRP R 항원 결합 단백질은 고형 제형 (solid dosage form), 예를 들면, 정제와 캡슐의 배합 (compounding)에 관례적으로 이용되는 담체와 함께, 또는 이들 담체 없이 제제화될 수 있다. 일정한 구체예에서, 캡슐은 생체이용효율 (bioavailability)이 극대화되고 전신 순환전 분해 (pre-systemic degradation)가 최소화되는 위장관 내에 지점에서, 상기 제제의 활성 부분을 방출하도록 설계될 수 있다. 인간 CGRP R 항원 결합 단백질의 흡수를 조장하기 위한 추가의 약물이 포함될 수 있다. 희석제, 풍미제, 저융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁제, 정제 봉해제, 그리고 접합제 역시 이용될 수 있다.

[0484] 일부 제약학적 조성물은 정제의 제조에 적합한 비-독성 부형제와의 혼합물에서, 효과량의 하나 또는 복수의 인간 CGRP R 항원 결합 단백질을 포함한다. 무균수, 또는 다른 적절한 운반제에 정제를 용해시킴으로써, 용액이 단위-투약 형태 (unit-dose form)로 제조될 수 있다. 적절한 부형제에는 불활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 락토오스, 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예를 들면, 전분, 젤라틴, 또는 아카시아; 또는 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 또는 활석이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0485] 지속된- 또는 제어된-전달 제제에서 인간 CGRP R 항원 결합 단백질을 포함하는 제제를 비롯한 추가의 제약학적 조성물은 당업자에게 명백할 것이다. 다양한 다른 지속된- 또는 제어된-전달 수단, 예를 들면, 리포솜 담체, 생물-부식성 마이크로입자 또는 다공성 비드, 그리고 저장소 주입물을 제제화하는 기술 역시 당업자에게 공지되어 있다. 예로써, 국제 특허 출원 No. PCT/US93/00829를 참조하고, 상기 문헌은 본 발명에 참조로서 편입되고 제약학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체성 마이크로입자의 제어된 방출을 기술한다. 지속된-방출 제조물은 성

형된 물품, 예를 들면, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태로 반투과성 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 지속된 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 하이드로겔, 폴리락티드 (참조: U.S. 특허 No. 3,773,919 및 유럽 특허 출원 공개 No. EP 058481, 이들 각각은 본 발명에 참조로서 편입됨), L-글루타민산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체 (Sidman *et al.*, 1983, *Biopolymers* 2:547-556), 폴리 (2-히드록시에틸-인에타크릴레이트) (Langer *et al.*, 1981, *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277; 그리고 Langer, 1982, *Chem. Tech.* 12:98-105), 에틸렌 비닐 아세트산염 (Langer *et al.*, 1981, *supra*) 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산 (유럽 특허 출원 공개 No. EP 133,988)을 포함할 수 있다. 지속된 방출 조성물은 또한, 당분야에 공지된 여러 방법 중에서 한 가지에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함할 수 있다 (참조: Eppstein *et al.*, 1985, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688-3692; 유럽 특허 출원 공개 No. EP 036,676; EP 088,046과 EP 143,949, 이들은 본 발명에 참조로서 편입됨).

- [0486] 생체내 투여에 이용되는 제약학적 조성물은 전형적으로, 무균 제제물로서 제공된다. 살균은 무균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조될 때, 이러한 방법을 이용한 살균은 동결건조와 재구성 이전에 또는 이후에 수행될 수 있다. 비경구 투여를 위한 조성물은 동결건조된 형태 또는 용액으로 보관될 수 있다. 비경구 조성물은 일반적으로, 무균 접근 포트 (sterile access port), 예를 들면, 피하 주사 바늘 (hypodermic injection needle)에 의해 관통될 수 있는 마개가 달린 정맥내 용액 백 또는 바이알을 갖는 용기 내로 배치된다.
- [0487] 일정한 구체예에서, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 재조합 항원 결합 단백질질을 발현하는 세포는 전달을 위하여 캡슐화된다 (참조: Invest. Ophthalmol Vis Sci 43:3292-3298, 2002; 그리고 Proc. Natl. Acad. Sciences 103:3896-3901, 2006).
- [0488] 일정한 제제에서, 항원 결합 단백질은 적어도 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml 또는 150 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 제제는 완충액, 수크로오스 및 폴리소르베이트를 포함한다. 제제의 한 가지 실례는 50-100 mg/ml의 항원 결합 단백질, 5-20 mM 아세트산나트륨, 5-10% w/v 수크로오스, 그리고 0.002 - 0.008% w/v 폴리소르베이트를 포함하는 것이다. 일정한 제제는 예로써, 9-11 mM 아세트산나트륨 완충액에서 65-75 mg/ml의 항원 결합 단백질, 8-10% w/v 수크로오스, 그리고 0.005-0.006% w/v 폴리소르베이트를 포함한다. 일정한 이와 같은 제제의 pH는 4.5-6의 범위 내에 있다. 다른 제제는 5.0-5.5의 pH (가령, 5.0, 5.2 또는 5.4의 pH)를 갖는다.
- [0489] 일단 제약학적 조성물이 제제화되면, 이는 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 고체, 결정, 또는 탈수되거나 동결건조된 분말로서 무균 바이알 내에 보관될 수 있다. 이런 제제는 즉석 (ready-to-use) 형태, 또는 투여 직전에 재구성되는 (가령, 동결건조된) 형태로 보관될 수 있다. 단일-투약 투여 단위를 생산하기 위한 키트 역시 제시된다. 일정한 키트는 건조된 단백질을 보유하는 첫 번째 용기 및 수성 제제를 보유하는 두 번째 용기를 포함한다. 일정한 구체예에서, 단일 및 복수-챔버가 있는 미리-충진된 주사기 (가령, 액상 주사기 및 리오시린지 (lyosyringe))를 포함하는 키트가 제시된다. 이용되는 인간 CGRP R 항원 결합 단백질-보유 제약학적 조성물의 치료 효과량은 예로써, 치료적 배경과 목적에 좌우될 것이다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 치료를 위한 적절한 용량 수준은 부분적으로, 전달되는 분자, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질이 이용되는 징후, 투여 경로, 그리고 환자의 크기 (체중, 체표면 또는 장기 크기) 및/또는 상태 (연령과 전반적인 건강)에 따라 달라질 것이다. 일정한 구체예에서, 임상적의 최적 치료 효과를 획득하기 위하여 용량을 적정하고 투여 경로를 변경할 수도 있다.
- [0490] 전형적인 용량은 앞서 언급된 인자에 따라, 대략 1 µg/kg 내지 대략 30 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 특정한 구체예에서, 용량은 10 µg/kg 내지 대략 30 mg/kg, 선택적으로 0.1 mg/kg 내지 대략 30 mg/kg, 대안으로, 0.3 mg/kg 내지 대략 20 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 적용에서, 용량은 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg이다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 또는 20 mg/kg으로 투약된다. 일부 치료 섭생 (treatment regime)에서 용량 스케줄은 0.3 mg/kg qW, 0.5 mg/kg qW, 1 mg/kg qW, 3 mg/kg qW, 10 mg/kg qW, 또는 20 mg/kg qW의 투약이다.
- [0491] 투약 빈도는 이용된 제제 내에서 특정한 인간 CGRP R 항원 결합 단백질의 약동학적 파라미터에 좌우될 것이다. 전형적으로, 임상적의 원하는 효과를 달성하는 용량이 도달될 때까지 조성물을 투여한다. 이런 이유로, 조성물은 시간의 흐름에서 단일 복용량 (single dose), 또는 2회 또는 그 이상의 복용량 (이들은 원하는 분자의 동일한 양을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다)으로서, 또는 이식 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입액으로서 투여될 수 있다. 적절한 용량은 적절한 용량-반응 데이터의 이용을 통하여 확인될 수 있다. 일정한 구체예에서,

항원 결합 단백질은 연장된 기간에 걸쳐 환자에 투여될 수 있다. 항원 결합 단백질의 장기 투여는 완전한 인간 인 아닌 항원 결합 단백질, 예를 들면, 비-인간 동물에서 인간 항원에 대하여 생성된 항체, 예를 들면, 비-인간 종에서 생산된 비-완전한 인간 항체 또는 비-인간 항체와 통상적으로 연관되는 유해한 면역 반응 또는 알레르기 반응을 최소화시킨다.

[0492] 제약학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따른다, 예를 들면, 경구 경로; 정맥내, 복막내, 뇌내 (실질내), 뇌실내, 근육내, 안구내, 동맥내, 문맥내, 또는 병소내 경로에 의한 주사; 지속된 방출 시스템 또는 이식 장치에 의해 달성된다. 일정한 구체예에서, 조성물은 일시 주사 (bolus injection)에 의해, 또는 주입 또는 이식 장치에 의해 연속적으로 투여될 수 있다.

[0493] 조성물은 또한, 원하는 분자가 흡수되거나 내포되어 있는 막, 스펀지 또는 다른 적절한 물질의 이식을 통해 국소 투여될 수 있다. 일정한 구체예에서, 이식 장치가 이용되는 경우에, 상기 장치는 임의의 적절한 조직 또는 장기 내로 이식될 수 있고, 그리고 원하는 분자의 전달은 확산, 지연-방출 (timed-release bolus), 또는 연속 투여를 통해 달성될 수 있다.

[0494] 또한, 탈체에서 인간 CGRP R 항원 결합 단백질 제약학적 조성물을 이용하는 것이 바람직할 수 있다. 이런 경우에, 환자로부터 제거된 세포, 조직 또는 장기는 인간 CGRP R 항원 결합 단백질 제약학적 조성물에 노출되고, 이후 이들 세포, 조직 및/또는 장기는 환자 내로 되돌려 이식된다.

[0495] 특히, 인간 CGRP R 항원 결합 단백질은 폴리펩티드를 발현하고 분비하기 위하여, 본 명세서에서 제시된 것들과 같은 방법을 이용하여, 유전자 조작된 일정한 세포를 이식함으로써 전달될 수 있다. 일정한 구체예에서, 이런 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 그리고 자가조직, 이종기원, 또는 이종일 수 있다. 일정한 구체예에서, 세포는 영속화될 수 있다. 다른 구체예에서, 면역학적 반응의 가능성을 감소시키기 위하여, 세포는 주변 조직의 침투가 예방되도록 캡슐화될 수 있다. 진전된 구체예에서, 캡슐화 (encapsulation) 물질은 전형적으로, 단백질 산물(들)의 방출을 허용하지만 환자의 면역계에 의한, 또는 주변 조직으로부터 다른 유해 인자에 의한 세포의 파괴를 예방하는 생물적합성, 반-투과성 중합성 울타리 또는 막이다.

[0496] 수행된 실험 및 달성된 결과를 비롯한 아래의 실시예는 예시의 목적으로만 제공되고 첨부된 특허청구범위의 범위를 한정하는 것으로 간주되지 않는다.

## [0498] 실시예 1

### [0499] 항원으로서 CGRP 수용체의 산출

#### [0500] A. 인간 CRLR과 RAMP1의 분자 클로닝

[0501] 인간 CRLR cDNA (GenBank 수탁 번호 U17473; 서열 번호 1) 및 RAMP1 cDNA (GenBank 수탁 번호 AJ001014; 서열 번호 3)는 하기에 기술된 바와 같이 HEK 293EBNA 세포 (Invitrogen)의 형질감염을 위하여, 각각 포유동물 세포 발현 벡터 pcDNA3.1-Zeo와 pcDNA3.1-Hyg (Invitrogen, Carlsbad, CA) 내로 클로닝되었다. hCRLR cDNA 및 hRAMP1 cDNA 역시 AM-1 CHO 세포 (U.S. 특허 No. 6,210,924)의 형질감염을 위하여, pDSR α 24 벡터 내로 클로닝되었다 (Kim, H. Y. et al. J. Inv. Derm. Symp. Proc. (2007) 12: 48-49).

#### [0503] B. 안정적으로-형질감염된 세포주

##### [0504] 1. 293EBNA 세포 내에서 인간 CGRP R의 안정적인 발현

[0505] HEK 293EBNA 세포 (ATCC 또는 Invitrogen로부터 가용함)는 100mm 접시당  $1.5 \times 10^6$  개 세포의 밀도로 접종되었다. 24시간후, 이들 세포는 Invitrogen에 의해 제공된 사용설명서에 따라서, FuGene6 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 과 함께 huRAMP1/pcDNA3.1-Hyg와 huCRLR/pcDNA3.1-Zeo의 6  $\mu$ g 선형화된 DNA로 공동-형질감염되었다. 2일후, 이들 세포는 트립신처리되고 400  $\mu$ g/ml 히드로마이신 + 250  $\mu$ g/ml 제오신을 포함하는 성장 배지 내로 계대배양되었다. 2일후, 결과의 약물 내성 콜로니는 트립신처리되고 풀 (pool)로 합동되었다. 이들 풀은 Alexa 647-표지된 CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드 유사체 (하기에 기술됨)를 분류하는 FACS가 4회 수행되었다. 발현 세포의 최대 5%가 각 회에서 수집되었다.

##### [0506] 2. AM-1 CHO 세포 내에서 인간 CGRP R의 안정적인 발현

- [0507] AM-1 CHO 세포 (Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **77**, 4216 (1980)에서 기술된 CHO DHFR-결합성 세포주로부터 혈청-없는 성장 배지-적응된 변이체)는 100mm 접시당  $1.5 \times 10^6$  개 세포로 접종되었다. 24시간후, 이들 세포는 Invitrogen에 의해 제공된 사용설명서에 따라서, FuGene6 (Invitrogen, Carlsbad, CA)과 함께 선형화된 4  $\mu$ g DNA 각각의 pDSR  $\alpha$  24/huRAMP1과 pDSR  $\alpha$  24/huCRLR로 공동-형질감염되었다. 이들 형질감염된 세포는 형질감염후 2일 시점에 트립신처리되고, 그리고 10% 투석된 FBS를 포함하고 히포크산틴/티미딘 보충이 없는 CHO DHFR 선별적인 성장 배지 내로 접종되었다. 2주후, 결과의 형질감염된 콜로니는 트립신처리되고 폴로 합동되었다. 이들 풀은 FACS 분류 분석에 종속되었다.
- [0508] 3. HEK 293EBNA 세포 내에서 인간 아드레노메들린 (AM1)의 안정적인 발현
- [0509] 293EBNA 세포는 100mm 접시 내에 DMEM (고농도 글루코오스) + 5% FBS + 1% MEM 비-필수 아미노산 + 1% 나트륨 피부르산염에서  $1.5 \times 10^6$  개 세포/접시로 접종되었다. 익일에, 이들 세포는 pcDNA3.1/제오신/huCRLR + pcDNA3.1/히그로마이신/huRAMP2와 함께 FuGENE 6 형질감염 시약 (Roche)을 이용하여 공동-형질감염되었다. 양쪽 DNA 구조체는 FspI로 선형화되었다. 48시간후, 이들 세포는 200  $\mu$ g/ml 제오신을 포함하는 성장 배지에서 3가지 세포 밀도 ( $8 \times 10^5$ ,  $3.2 \times 10^5$ , 그리고  $8 \times 10^4$  개 세포/접시)로 100mm 접시 내로 계대배양되었다. 배지는 주2회 교체되었다. 1주후, 이들 평판은 200  $\mu$ g/ml 히그로마이신 + 200  $\mu$ g/ml 제오신을 포함하는 배지가 공급되었다. 2주후, 클로닝 고리 (cloning ring)로 96개 콜로니가 분리되었다. 나머지 콜로니는 단일 풀 배양액 내로 수집되었다. 이들 클론과 풀은 수용체 작용약 또는 포스콜린 (forskolin)에 의한 자극에 대한 반응에 대하여 분석되었다. 여러 클론이 우수한 반응을 나타내고, 그리고 한 가지 클론이 차후 실험에서 이용을 위하여 선택되었다.
- [0510] 4. HEK 293EBNA 세포 내에서 cynoCGRP R의 안정적인 발현
- [0511] 293EBNA 세포는 100mm 접시에서 DMEM (고농도 글루코오스) + 5% FBS + 1% MEM 비-필수 아미노산 + 1% 피부르산 나트륨 내에  $1.5 \times 10^6$  개 세포/접시로 접종되었다. 익일에, 이들 세포는 pcDNA3.1/제오신/cynoCRLR + pcDNA3.1/히그로마이신/cynoRAMP1과 함께 FuGENE 6을 이용하여 공동-형질감염되었다. 양쪽 구조체는 FspI로 선형화되었다. 48시간후, 이들 세포는 1:20, 1:40, 1:100, 그리고 1:200의 희석도 (dilution)에서, 200  $\mu$ g/ml 제오신 + 400  $\mu$ g/ml 히그로마이신을 포함하는 성장 배지 내로 계대배양되었다. 배지는 주2회 교체되었다. 2주후, 클로닝 고리 (cloning ring)를 이용하여 96개 형질감염된 콜로니가 분리되었다. 이들 클론은 CGRP 리간드에 의한 자극에 대한 반응에 대하여 분석되었다. 여러 클론이 유사한 높은 수준의 반응을 나타내고, 그리고 한 가지 클론이 차후 실험에서 이용을 위하여 선택되었다.
- [0513] **C. 높은-발현 CGRP 수용체 세포의 분리**
- [0514] 하기 서열을 갖는 CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드 유사체가 합성되었다 (Midwest Bio-Tech Inc. Fishers, IN):
- [0515] Ac-WVTHRLAGLLSRSGGVVRCNFVPTDVGPF<sub>AF</sub>-NH<sub>2</sub> (서열 번호 9)
- [0516] 상기 펩티드는 제조업체의 사용설명서 (Molecular Probes, Inc. Cat A 2006)에 따라서 Alexa 647-NHS로 표지되었다. Alexa 647-표지된 CGRP<sub>8-37</sub>은 CGRP 수용체 형질감염된 세포에서는 특이적인 염색을 나타내지만 비-형질감염된 부모 세포에서는 특이적인 염색을 나타내지 않고, 그리고 FACS 시약으로서 이용되었다.
- [0517] huCGRP 수용체-형질감염된 293EBNA 및 AM-1 CHO 세포 풀 (상기와 같이 산출됨)은 Alexa 647-표지된 CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드를 포함하는 풀을 이용하여 최대 4회 반복적으로 분류되었다. 높은 발현 세포는 각 분류에서 수집되고, 확장되고, 그리고 최종 분류후 바이알 내로 동결되었다. AM-1 CHO/huCGRP R 세포는 하기에 기술된 바와 같이 면역화에 이용되고, 그리고 293EBNA/huCGRP R 세포는 면역화후 생쥐 혈청의 적정, 그리고 하이브리도마 상층액의 결합 스크린에 이용되었다.
- [0519] **D. 가용성 CGRP 수용체의 산출**
- [0520] 인간 CRLR (서열 번호 6)과 인간 RAMP1 (서열 번호 8)의 N-말단 세포외 도메인 (ECD)을 보유하는 가용성 CGRP 수용체 폴리펩티드는 하기에 기술된 바와 같이, 상응하는 cDNA (서열 번호 5 또는 서열 번호 7)를 포함하는 벡터로 293 6E 세포 (Durocher, *et al.*, *Nucleic Acids Res.* **30**:E9 (2002))를 일시적으로 공동-형질감염시킴으로



써 산출되었다. 분비 및/또는 차후 정제를 용이하게 하기 위하여, 통상적으로 이용되는 태그 (polyHis, Flag, HA 및/또는 Fc)가 이용되었다.

[0521] Fc에 융합된 가용성 이형이합체성 CGRP R ECD는 일시적인 발현 벡터 pTT5 내로, 적절한 프라이머로 PCR 클로닝에 의해 제조되었다 (Durocher, *et al.*, *supra*). CRLR N-말단 ECD-Fc는 인간 IgG1 Fc에 융합된 CRLR의 N-말단 세포외 도메인 (서열 번호 6)으로 구성되었다. RAMP1 ECD-Fc는 인간 IgG1 Fc에 융합된 RAMP1의 세포외 도메인 (서열 번호 8)을 보유한다. 양쪽 경우에, ECD 도메인과 Fc 사이에 5개의 연속 글리신으로 구성되는 링커가 존재하였다.

[0522] 가용성 이형이합체성 CGRP 수용체는 이들 2개의 구조체를 아래와 같이 공동-형질감염시킴으로써 발현되었다. 진탕 플라스크 내에서  $1 \times 10^6$  개 세포/ml로 293-6E 세포는 FreeStyle 293 배지 (Invitrogen)에서 3ml PEI/mg DNA와 함께 0.5mg/ℓ DNA (hCRLR N-ter ECD-Fc/pTT5 및 huRAMP1 ECD-Fc/pTT5)로 형질감염되었다. 세포는 0.1% Pluronic F68과 50 µg/ml Geneticin으로 보충된 FreeStyle 293 발현 배지 내에서 7일 동안 현탁 성장되고, 그리고 정제를 위하여 수확되었다.

[0523] 조건 배지 ("CM")로부터 정제는 50mM Tris, 400mM 구연산나트륨의 첨가로 CM을 완충하고, 그리고 pH를 8.5로 조정함으로써 수행되었다. 이후, 완충된 CM은 50mM Tris, 400mM 구연산나트륨에서 평형화된 단백질 A 친화성 칼럼에 통과되고, 그리고 pH가 pH 8.5로 조정되었다. 단백질 A 칼럼은 PBS로 세척되고, 그리고 Fc 융합 단백질은 0.1 N HOAc로 용리되었다. 용리된 피크는 CRLR 또는 RAMP1에 특이적인 개별 항체를 이용한 웨스턴 블롯 (western blot)에 의한 검사에서, CRLR과 RAMP1 성분을 모두 포함하였다. 게다가, LC-MS와 N-말단 염기서열분석은 대략 (2:3) 비율로 CRLR:RAMP1 이형이합체와 CRLR:CRLR 동종이합체 둘 모두의 존재를 입증하였다. 이러한 "가용성 CGRP 수용체"는 비록 이러한 수용체가 Biacore 검사를 이용한 측정에서 CGRP 리간드에 결합하지 못했지만, FRET 분석에서 CGRP 수용체 발현 재조합 세포에 대한 Alexa647 표지된 CGRP<sub>8-37</sub> 결합에서 경쟁하는 것으로 밝혀졌다. 상기 물질은 특히, 이종 (heterogeneity) 및 CGRP 리간드 결합의 부재에도 불구하고, 실시예에서 기술된 바와 같이 면역원으로서 이용되었다.

## [0525] E. 재조합 CGRP 수용체 발현 세포로부터 막 추출물의 산출

[0526] 막 추출물은 Bosse, R. *et al.*, *Journal of Biomolecular Screening*, **3**(4): 285-292 (1998)에서 기술된 방법을 이용하여, CGRP 수용체 발현 세포로부터 만들어졌다. 간단히 말하면, 대략 5 g의 세포 페이스트 (cell past)는 4℃에서 10분 동안 50 ml의 PBS에서 3,000 rpm으로 펠릿으로 만들어지고, 그리고 30 ml의 차가운 용해 완충액 (25 mM HEPES, pH 7.4, 3 mM MgCl<sub>2</sub> + 1개의 Roche 프로테아제 저해물질 콕테일 정제/50 ml)에서 재-현탁되었다. 용해물 (lysate)은 5,000 rpm으로 ~20회 스트로크 (stroke)에 의해 Glas-Col (Teflon-glass 균질화기)로 균질화되고, 그리고 4℃에서 15분 동안 JA21 회전자 (rotor)에서 20,000 rpm으로 회전되었다. 이러한 과정은 1회 더 반복되고, 그리고 최종 펠릿은 ~1-5 ml '최종 펠릿' 완충액 (25 mM HEPES, pH 7.4, 3 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 % (w/v) 수크로오스 + 1개의 Roche 프로테아제 저해물질 콕테일 정제/50 ml)에서 재-현탁되었다. 이들 막 추출물은 16 G와 25 G 바늘에 2-3회 통과시킴으로써 전단되었다. 총 막 단백질 농도는 Microplate BCA 단백질 분석 (Pierce)으로 결정되었다.

## [0528] 실시예 2

### [0529] CGRP 수용체에 대한 항체의 산출

#### [0530] A. 면역화

[0531] 면역화는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 준비된, 아래 형태의 CGRP 수용체 항원을 이용하여 수행되었다:

[0532] (i) 서열 번호 2를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 인간 전장 CRLR cDNA (서열 번호 1), 그리고 서열 번호 4를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 RAMP1 cDNA (서열 번호 3)로 CHO 세포를 공동-형질감염시킴으로써 획득된, 전장 인간 CRLR과 RAMP1을 세포 표면에서 발현하는 AM-1 CHO 형질감염체 (transfectant);

[0533] (ii) 상기 (i)에서 기술된 세포로부터 막 추출물; 그리고

[0534] (iii) 실시예 1에서 기술된 바와 같이 CRLR의 N-말단 ECD (서열 번호 6) 및 RAMP1의 세포외 도메인 (ECD) (서



열 번호 8)을 공동-발현하고 정제함으로써 획득된 가용성 CGRP 수용체.

[0535] 이종생쥐 (xenomouse) 동물은 각각 10  $\mu$ g/생쥐와 150  $\mu$ g/생쥐의 용량을 이용하여 동일한 방식으로, CGRP R을 안정적으로 발현하는 AM-1 CHO 세포로부터 준비된 정제된 가용성 CGRP 수용체 단백질 및 정제된 CGRP R 막으로 면역화되었다. CGRP 막은 앞서 기술된 방법을 이용하여 준비되었다.

[0536] 차후 부스트 (boost)가 10  $\mu$ g/생쥐의 가용성 CGRP R 또는 75  $\mu$ g의 정제된 CGRP R 막의 용량으로 투여되었다. 이 종생쥐 동물은 또한,  $3.4 \times 10^6$  개 CGRP R 형질감염된 세포/생쥐의 용량을 이용하여 CGRP 수용체-발현 세포로 면역화되고, 그리고 차후 부스트 (boost)는  $1.7 \times 10^6$  개 CGRP R 형질감염된 세포/생쥐이었다. 이용된 주사 부위는 꼬리 기저부 (base-of-tail) 피하와 복막내의 조합이었다. 면역화는 2002년 2월 19일 제출된 U.S. 특허 No. 7,064,244에서 개시된 방법에 따라서 수행되었고, 이의 내용은 본 발명에 참조로서 편입된다. 어쥬번트 TiterMax Gold (Sigma; cat. # T2684), 명반 (E.M. Sergent Pulp and Chemical Co., Clifton, NJ, cat. # 1452-250)은 제조업체의 사용설명서에 따라 준비되고 어쥬번트 에멀전 대(對) 항원 용액의 1:1 비율로 혼합되었다.

[0537] 혈청은 첫 주사후 4 - 6주 시점에 수집되고, 그리고 비역가 (specific titer)는 재조합 CGRP 수용체-발현 293EBNA 세포의 FAC 염색에 의해 결정되었다.

[0538] 생쥐는 대략 1개월 내지 3개월 반의 기간에 걸쳐 11 - 17회 범위의 면역화로, 전장 CGRP R 세포 또는 가용성 CGRP R 세포의 도메인을 발현하는 세포/막으로 면역화되었다. 최대 혈청 역가를 갖는 생쥐는 확인되고 하이브리도마 생산을 위하여 준비되었다. 이들 면역화는 복수, 전형적으로, 10 마리 생쥐의 군에서 수행되었다. 오금 (Popliteal)과 서혜 (inguinal) 림프절과 비장 조직이 전형적으로, 융합체를 산출하기 위하여 각 군으로부터 합동되었다.

[0539]

## [0540] B. 단일클론 항체의 준비

[0541] 적절한 역가를 나타내는 동물은 확인되고, 그리고 림프구가 배수 림프절로부터 획득되고, 그리고 필요한 경우에, 각 무리에 대하여 합동되었다. 림프구는 조직으로부터 세포를 방출하기 위하여 적절한 배지 (가령, Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA) 내에서 림프계 조직으로부터 분리되고, 그리고 DMEM에서 현탁되었다. B 세포는 적절한 방법을 이용하여 선택되고 및/또는 확장되고, 그리고 적절한 융합 상대, 예를 들면, 비-분비성 골수종 P3X63Ag8.653 세포 (American Type Culture Collection CRL 1580; Kearney et al, *J. Immunol.* 123, 1979, 1548-1550)와 융합되었다.

[0542] 림프구는 1:4의 비율로 융합 상대 세포와 혼합되었다. 세포 혼합물은 4분 동안 400 x g로 원심분리에 의해 부드럽게 펠릿으로 만들어지고, 상층액은 버려지고, 그리고 세포 혼합물은 1 ml 피펫을 이용함으로써 부드럽게 혼합되었다. 융합은 PEG/DMSO (폴리에틸렌 글리콜/디메틸 설펝시드; Sigma-Aldrich, St. Louis MO; 백만 개의 림프구당 1 ml)로 유도되었다. PEG/DMSO는 부드러운 교반과 함께 1분 동안 천천히 첨가되고, 그 이후에 1분 동안 혼합되었다. 이후, IDMEM (글루타민이 없는 DMEM; 백만 개의 B 세포당 2 ml)이 부드러운 교반과 함께 2분 동안 첨가되고, 그 이후에 3분 동안 추가의 IDMEM (백만 개의 B 세포당 8 ml)이 첨가되었다.

[0543] 융합된 세포는 부드럽게 펠릿으로 만들어지고 (400 x g 6분) 백만 개의 B 세포당 20 ml 선별 배지 (가령, 아자 세린과 히포크산틴 [HA], 그리고 필요한 경우에, 다른 보충 물질을 포함하는 DMEM)에서 재현탁되었다. 세포는 37°C에서 20-30분 동안 배양되고, 이후, 200 ml 선별 배지에서 재현탁되고 96-웰 도말 (plating)에 앞서 T175 플라스크 내에서 3일 내지 4일 동안 배양되었다.

[0544] 세포는 생성된 콜로니의 클론형성능 (clonality)을 극대화하기 위하여 표준 기술을 이용하여 96-웰 평판 내로 분배되었다. 수일간 배양후, 하이브리도마 상층액은 수집되고, 그리고 인간 CGRP 수용체에 결합의 확증, 리간드 결합 경쟁 분석법에 의한 차단 항체의 확인, 그리고 CGRP 수용체 (가령, 인간 아드레노메둘린 수용체)에 관련된 다른 수용체와의 교차-반응성의 평가를 비롯하여, 하기 실시예에서 상술된 바와 같은 스크리닝 분석법에 종속되었다. 양성 세포는 더욱 선택되고 표준 클로닝과 서브클로닝 기술에 종속되었다. 클론 계열 (clonal line)은 시험관내에서 확장되고, 그리고 분비된 인간 항체는 분석을 위하여 획득되었다.

## [0546] C. 선택된 단일클론 항체의 서열 분석

- [0547] 선택된 서브클로닝된 단일클론 항체는 표준 RT-PCR 방법을 이용한 염기서열분석이 수행되었다. 표 2A에서는 본 명세서에서 제시된 예시적인 항체의 경쇄의 아미노산 서열을 제시한다. 표 2B에서는 본 명세서에서 제시된 예시적인 항체의 중쇄의 아미노산 서열을 제시한다.
- [0548] 염기서열분석된 항체의 CDR 영역에 상응하는 아미노산 서열이 정렬되고, 그리고 이들 정렬은 유사성으로 클론을 분류하는데 이용되었다.
- [0549] 카파 경쇄를 갖는 클론으로부터 경쇄 CDR, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열의 서열 정렬은 도 3A와 3B에 도시된다.
- [0550] 람다 경쇄를 갖는 클론으로부터 경쇄 CDR, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열의 서열 정렬은 도 4에 도시된다.
- [0551] 본 명세서에서 제시된 예시적인 항체의 중쇄 CDR, 그리고 일정한 상응하는 공통 서열의 서열 정렬은 도 5A, 5B, 5C, 5D와 5E에 도시된다.
- [0552] 본 명세서에서 제시된 예시적인 중쇄 CDR의 일정한 공통 서열은 도 5F에 도시된다.

[0554] **실시예 3**

[0555] **CGRP 수용체 특이적 항체의 확인**

[0556] **A. FMAT에 의한 CGRP 수용체 특이적인 결합 항체의 선택**

- [0557] 14일간 배양후, 하이브리도마 상층액은 Fluorometric Microvolume 분석 기술 (FMAT) (Applied Biosystems, Foster City, CA)에 의해 CGRP R-특이적 단일클론 항체에 대하여 스크리닝되었다. 이들 상층액은 인간 CGRP R로 형질감염된 AM-1 CHO huCGRP R 세포 또는 재조합 HEK 293 세포에 대하여 스크리닝되고, 그리고 부모 HEK293 세포 (실시예 1에서 기술된 바와 같이 준비됨)에 대하여 카운터-스크리닝 (counter-screening)되었다.
- [0558] 간단히 말하면, Freestyle 배지 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 내에서 세포는 안정적인 형질감염체의 경우에 대략 4000개 세포/웰의 밀도로, 그리고 부모 세포의 경우에 대략 16,000개 세포/웰의 밀도로, 50  $\mu$ l/웰의 부피에서 384-웰 FMAT 평판 내로 접종되고, 그리고 세포는 37°C에서 하룻밤동안 배양되었다. 이후, 10  $\mu$ l/웰의 상층액이 첨가되고, 그리고 평판은 4°C에서 대략 1시간 동안 배양되고, 이후 10  $\mu$ l/웰의 항-인간 IgG-Cy5 이차 항체 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)가 2.8  $\mu$ g/ml의 농도 (400 ng/ml 최종 농도)로 첨가되었다. 평판은 이후, 4°C에서 1시간 동안 배양되고, 그리고 형광은 FMAT 대형 공초점 스캐너 (macroconfocal scanner) (Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하여 관독되었다.
- [0559] 카운터 스크리닝을 위하여, 부모 AM-1 CHO 세포 또는 HEK 293 세포는 유사하게 접종되고, 그리고 상층액은 세포 단백질에 결합하지만 CGRP 수용체에 결합하지 않는 하이브리도마를 식별하고 배제하기 위하여 이들 세포 상에서 FMAT에 의해 동시에 스크리닝되었다.

[0561] **B. FMAT를 통한 리간드 결합 경쟁 분석법에 의한 차단 항체의 확인**





















- [0562] CGRP 수용체에 결합하고 CGRP 리간드 결합을 차단하는 항체 (하이브리도마 상층액에서)를 확인하기 위한 리간드 결합 경쟁 방법이 개발되었다. 384-웰 평판 (Corning Costar, Cat:#3712)은 각 웰에서 5,000개의 AM-1 huCGRP R Pool 2 세포 및 20,000개의 형질감염되지 않은 CHO-S 세포로 준비되었다. 20  $\mu$ l의 항-CGRP R 하이브리도마 상층액이 각 웰에 첨가되고, 그리고 평판은 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 이후, 10  $\mu$ l의 2.8  $\mu$ g/ml Alexa647-CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드가 각 웰에 첨가되고, 그리고 평판은 실온에서 추가로 3시간 동안 배양되었다. 이들 세포에 결합된 Alexa647-CGRP<sub>8-37</sub>의 양은 FMAT 8200 세포 검출 시스템 (Applied Biosystems)에서 분석되었다. 출력 데이터는 신호 강도 (signal intensity)의 수치적 FL1 값 (더욱 높은 FL1 값은 더욱 높은 신호 강도를 지시한다) 및 이들 세포의 이미지 둘 모두이었다.
- [0563] 이들 실험에는 음성 대조 하이브리도마 상층액이 포함되었다. 이들 음성 대조 실험에서 관찰되는 평균 FL1 값은 분석을 위한 최대 가능 신호로서 채택되었다. 실험 상층액은 이러한 최대 신호와 비교되고, 그리고 저해 비율이 각 웰에 대하여 계산되었다 (% 저해 = (1-(항-CGRP R 하이브리도마 상층액의 FL1/최대 FL1 신호))).
- [0564] 데이터의 개요는 도 6에 도시된다. 이러한 실험에서, 1092개의 항-CGRP R 상층액이 수용체 리간드 분석을 이용

하여 조사되었다. 데이터는 평균 저해 비율을 이용하여 순위 배열 (rank order)되었다. 90개 상충액은 >25% 평균 저해를 나타내고, 이들 중에서 31개는 >50% 평균 저해를 나타내고 7개는 >70% 평균 저해를 나타냈다.

요약된 데이터 세터는 하기 표 10에 제시된다. 시료 ID 번호 1-5는 CGRP 수용체에 Alexa647-CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드의 결합을 저해하는 항-CGRP R 하이브리도마 상충액의 실례를 예시하고, 그리고 시료 ID No 536 - 540은 CGRP 수용체에 Alexa647-CGRP<sub>8-37</sub> 펩티드의 결합을 저해하지 못하는 항-CGRP R 하이브리도마 상충액의 실례를 예시한다.

표 10

표 10 - FMAT 리간드 결합 경쟁 분석으로부터 예시적인 데이터

시료 ID	실험 #1			실험 #2		
	FL1	이미지	저해 %	FL1	이미지	저해 %
1	2264		84%	2585		88%
2	3007		77%	2804		85%
3	3460		72%	2929		84%
4	3650		70%	3294		79%
5	3764		69%	3246		80%
536	10412		0%	11142		-17%
537	10413		0%	9388		5%
538	10414		0%	9420		4%
539	10415		0%	10943		-14%
540	10415		0%	10561		-10%

이들 결합 경쟁 분석법에 기초하여, 대략 30개의 상충액이 추가 특성화를 위하여 선택되었다.

#### 실시예 4

#### cAMP 기능적 분석에서 CGRP 수용체 특이적 차단 단일클론 항체의 활성

##### A. CGRP 수용체 항체 활성.

선택된 CGRP 수용체 항체는 내재성 효능을 결정하기 위하여 시험관내 CGRP 수용체 매개된 cAMP 분석에서 스크리닝되었다. 이러한 시험관내 cAMP 분석에, ATCC (ATCC 번호 HTB-10; "HTB-10 세포")로부터 획득된 인간 신경아세포종-유래된 세포주 (SK-N-MC; Spengler, et al., (1973) In Vitro 8: 410)가 이용되었다. HTB-10 세포는 CRLR

과 RAMP1을 발현하고, 이들은 CGRP 수용체를 형성한다 (L. M. McLatchie et al, 1998). 재조합 필리핀 원숭이 CGRP R을 발현하는 293EBNA 세포주는 실시예 1에서 기술된 바와 같이 산출되고, 그리고 쥐 CGRP 수용체를 발현하는 쥐 L6 세포주는 ATCC (CRL-1458)로부터 획득되었다.

[0573] LANCE cAMP 분석 키트 (PerkinElmer, Boston, MA)가 스크리닝에 이용되었다. 이들 분석법은 60  $\mu$ l의 총 부피로 백색 96-웰 평판에서 수행되었다. 간단히 말하면, 분석 당일, 동결된 HTB-10 세포는 37°C에서 해동되고, 세포는 분석 완충액으로 1회 세척되고, 그리고 Alexa-표지된 항-cAMP 항체와 혼합된 10000개의 세포를 포함하는 12  $\mu$ l의 세포 현탁액이 96 절반-구역 백색 평판 내로 첨가되었다. 12  $\mu$ l CGRP 수용체 항체를 첨가한 이후, 혼합물은 실온에서 30분 동안 배양되었다. 이후, 12  $\mu$ l CGRP 수용체 작동약 인간  $\alpha$ -CGRP (1nM 최종 농도)가 첨가되고 실온에서 15분 동안 더욱 배양되었다. 인간  $\alpha$ -CGRP 자극후, 24  $\mu$ l의 검출 혼합물이 첨가되고 실온에서 60분 동안 배양되고, 그리고 평판은 Em665nm에서 EnVision 기구 (PerkinElmer, Boston, MA)에서 판독되었다. 데이터는 처리되고 Prism (GraphPad Software Inc.) 또는 ActivityBase (IDBS)에 의해 분석되었다.

[0574] 도 7A에서는 3가지 항체 - 3C8, 13H2와 1E11에 대한 hCGRP 수용체-발현 세포주 HTB-10을 이용하여 앞서 기술된 바와 같이 획득된 예시적인 데이터를 도시한다. 이들 데이터는 항체 (3C8, 13H2 또는 1E11) 농도의 함수로서 대조 보다 높은 비율 (percentage over control, "POC")로서 플롯팅 (plotting)되고, 그리고 상기 도면의 아래쪽에 도시된 IC50 값을 산출하기 위하여 표준 비-선형 회귀 곡선 (regression curve)으로 맞춤된다.

[0575]

## [0576] B. 관련된 수용체에서 항체 활성의 결여

[0577] 관련된 수용체 AM1 (hCRLR+hRAMP2를 발현하는 HEK 293 세포; D. R. Poyner, et al, Pharmacological review, 54:233-246, 2002), AM2 (hCRLR+hRAMP3을 발현하는 CHO 세포; D. R. Poyner, et al, Pharmacological review, 54:233-246, 2002), 또는 인간 아밀린 AMY1 수용체 (MCF-7 세포 hCTR+hRAMP1; Wen-Ji Chen, et al, Molecular pharmacology, 52: 1164-1175, 1997)를 발현하는 세포는 조사된 항체의 선택성 (selectivity)을 결정하는데 이용되었다. AM1-발현 HEK 293 세포주는 상기 실시예 1에서 기술된 바와 같이 산출되었다. AM2-발현 CHO 세포주는 EuroScreen (현재, PerkinElmer, Inc.)으로부터 구입되었다; 그리고 인간 아밀린 AMY1 수용체-발현 MCF-7 세포주 (Zimmermann, et al, Journal of Endocrinology, 423-431, 1997)는 ATCC (HTB-22)로부터 획득되었다. 앞서 기술된 바와 같이 플롯팅된 예시적인 결과는 도 7B (hAM1-HEK 세포), 7C (hAM2-CHO 세포)와 7D (hAMY-MCF-7 세포)에 도시된다. 조사된 항체 중에서 어느 것도 조사된 범위 내에서 hAM1, hAM2 또는 hAMY1 수용체에 대한 유의한 저해 활성을 나타내지 않았다는 점에 유의한다.

[0578] 필리핀 원숭이 CGRP 수용체를 발현하는 재조합 HEK 세포 및 쥐 CGRP 수용체를 발현하는 쥐 L6 세포 (ATCC)를 이용하여 유사한 실험이 수행되었다. 이들 연구로부터 데이터, 그리고 본 실시예의 A 파트에서 기술된 바와 같이 획득된 추가의 IC50 데이터는 하기 표 11에서 "cAMP" 칼럼에 제시된다. 인간과 cyno CGRP 수용체에 대한 IC50 값은 나노몰 범위 내에 있지만, 칼시토닌을 발현하는 MCF7 세포 (데이터 제시되지 않음)뿐만 아니라 쥐 CGRP 수용체, 그리고 인간 AM1, AM2와 AMY1 수용체에 대한 활성은 모두 1 마이크로몰 (micromolar) 이상인 점에 유의한다. 인간 CGRP 수용체, 그리고 인간 AM1, AM2, 아밀린과 칼시토닌 수용체 사이에 IC50에서 차이는 동일한 수용체 성분의 일부에서 형성된 관련된 수용체에 비하여 CGRP 수용체에 대한 이들 항체의 높은 선택성을 예증한다. 인간과 필리핀 원숭이 CGRP 수용체를 이용하여 획득된 IC50은 유사한 반면, 이들 조사된 항체는 쥐 CGRP 수용체와 교차-반응하지 않는 것으로 나타났다.

표 11

클론	cAMP 분석						<sup>125</sup> I 분석
	hCGRP R IC50 (nM)	Cyno CGRP R IC50 (nM)	쥐 CGRP R IC50 (nM)	hAmylin 1 IC50 (nM)	hAM1 IC50 (nM)	hAM2 IC50 (nM)	인간 CGRP Ki (nM)
01E11.2	1.77	2.79	>1000	>1000	>1000	>1000	0.030
01H7.2	3.27	4.74	>1000	>1000	>1000	>1000	0.079
02A10.1	11.81	17.6	>1000	>1000	>1000	>1000	0.291
02E7.2	6.30	5.51	>1000	>1000	>1000	>1000	0.117
03A5.1	9.89	28.9	>1000	>1000	>1000	>1000	0.093
03B6.2	2.74	2.22	>1000	>1000	>1000	>1000	0.033
03C8.2	6.66	5.32	>1000	>1000	>1000	>1000	0.044
03H8.2	10.84	10.6	>1000	>1000	>1000	>1000	0.111
04E4.2	2.38	3.52	>1000	>1000	>1000	>1000	0.015
04H6.1	3.78	5.59	>1000	>1000	>1000	>1000	0.052
05F5.1	4.79	4.78	>1000	>1000	>1000	>1000	0.147
07B2.1	8.96	27.7	>1000	>1000	>1000	>1000	0.116
07B3.1	10.2	14.1	>1000	>1000	>1000	>1000	0.127
07F1.1	8.92	10.5	>1000	>1000	>1000	>1000	0.140
08B11.2	10.7	17.0	>1000	>1000	>1000	>1000	0.118
09D4.2	1.40	2.46	>1000	>1000	>1000	>1000	0.023
09F5.2	3.06	4.44	>1000	>1000	>1000	>1000	0.043
10E4.2	3.08	3.23	>1000	>1000	>1000	>1000	0.100
11A9.1	16.1	47.8	>1000	>1000	>1000	>1000	0.157
11D11.1	4.93	3.85	>1000	>1000	>1000	>1000	0.044
11H9.1	4.56	5.07	>1000	>1000	>1000	>1000	0.057
12E8.2	2.93	4.13	>1000	>1000	>1000	>1000	0.097
12G8.2	2.14	2.74	>1000	>1000	>1000	>1000	0.017
13D6.2	8.23	11.8	>1000	>1000	>1000	>1000	0.055
13E2.2	18.3	49.2	>1000	>1000	>1000	>1000	0.128
13H2.2	1.95	8.41	>1000	>1000	>1000	>1000	0.033
32H7.1G		1.93		>1000	>1000	>1000	

[0579]

[0580] 실시예 5

[0581] 수용체 차단 항체의 Ki 결정을 위한 방사성리간드 CGRP 결합 분석법

[0582] <sup>125</sup>I-표지된 CGRP (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) 및 HTB-10 세포 (PerkinElmer Inc., Waltham, Massachusetts)로부터 세포 막은 상응하는 Ki 값을 결정하기 위하여, 다양한 농도의 조사 항체의 존재에서 방사성리간드 결합 실험에 이용되었다. CGRP 결합 분석은 110  $\mu$ l 결합 완충액 (20 mM Tris-HCl, pH7.5, 5.0 mM MgSO4, 0.2% BSA (Sigma), 1 정제의 CompleteTM/50 ml 완충액 (프로테아제 저해물질)); 20  $\mu$ l 조사 화합물 (10X); 20  $\mu$ l <sup>125</sup>I-h $\alpha$ CGRP (Amersham Biosciences; 10X); 그리고 50  $\mu$ l 인간 신경아세포종 세포 (HTB-10) 막 현탁액 (웰당 10  $\mu$ g, PerkinElmer)을 포함하는 96-웰 평판에서 실온에서 설정되었다. 이들 평판은 60 rpm에서 교반하면서 실온에서 2시간 동안 배양되고, 그리고 각 웰의 내용물은 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI)-처리된 (적어도 1시간 동안) GF/C 96-웰 필터 평판에서 여과되었다. GF/C 필터 평판은 얼음같이 차가운 50 mM Tris, pH 7.5 로 6회 세척되고 55°C에서 1시간 동안 오븐에서 건조되었다. 이후, GF/C 평판의 밀부분이 밀봉되었다. 40  $\mu$ l



Microscint™ 20이 각 웰에 첨가되고, GF/C 평판의 윗부분이 TopSeal™-A (압박 점착성 밀봉 필름)로 밀봉되고, 그리고 이들 GF/C 평판은 TopCount NXT (Packard)로 계산되었다. 획득된 데이터는 Prism (GraphPad Software Inc.)을 이용하여 분석되었다.

[0583] 항체 3C8, 12H2와 1E11을 이용하여 획득된 예시적인 데이터 및 Ki 값은 도 8에 도시된다.

[0584] 상기 표 11에서 가장 오른쪽 칼럼은 HTB-10 세포 막에 대한 방사성표지된 <sup>125</sup>I-CGRP 경쟁 결합 분석에서, 지정된 mAb의 Ki 값을 제시한다. 이들 데이터는 CGRP 수용체 항체가 CGRP 결합에 대하여 고도로 경쟁적 (모두 나노몰 하위 범위)임을 증명한다.

## [0586] 실시예 6

### [0587] CGRP 수용체 차단 항체의 KD 결정을 위한 FACS 결합 분석

[0588] 세포에서 발현된 CGRP 수용체에 대한 항-CGRP R mAb의 친화성은 FACS 방법을 이용하여 결정되었다. 간단히 말하면, 앞서 기술된 바와 같이 준비된 AM-1 CHO huCGRP R-발현 세포는 10%FBS, NEAA, PS, L Glut, NaPyr과 0.05% 아지드화나트륨을 포함하는 DMEM 배지에서 웰당 16,000개 또는 160,000개 세포의 밀도로 96-웰 평판에서 도말되었다. CGRP 수용체 항체는 동일한 배지 내에서 50 nM에서부터 1 pM까지 적정되고 세포와 함께 배양되었다. 평판 교반기에서 4℃에서 120 μl의 총 부피로 하룻밤 배양후, 이들 세포는 PBS+2%FBS로 2X 세척되고, 매번 원심분리되고 상층액이 버려졌다. 7AAD (5 μl/웰)를 포함하는 100 μl/웰의 G 항-Hu Fc Cy5 (5 μg/ml; Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc., West Grove, PA, USA)가 첨가되고 4℃에서 40분 동안 배양되었다. 이들 세포는 PBS+2%FBS로 2X 세척되고, 매번 원심분리되고 상층액이 버려졌다. 이후, 100 μl PBS+2%FBS 완충액이 첨가되고 결합 기하평균 (binding geomean)을 결정하기 위하여 FACS에 의해 분석되었다. Kd는 각 항체 농도에서 음의 기하평균을 현재 유리 Ab의 양으로 간주함으로써 KinExA 소프트웨어를 이용하여 계산되었다 (Rathanaswami, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **334** (2005) 1004-1013). 2가지 상이한 세포 농도에서 획득된 데이터는 Rathanaswami, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **334** (2005) 1004-1013에서 기술된 바와 같이, Kd를 결정하는 n-곡선 분석, 그리고 95% 신뢰 구간 (confidence interval)에 의해 분석되었다.

[0589] 항체 12G8.2에 대하여 상응하는 곡선 맞춤 (curve fit)과 함께 예시적인 데이터가 도 10에 도시된다. 본 발명을 뒷받침하기 위하여 산출된 8개의 차단 항체의 데이터는 표 12에 제시된다. 이들 항체 중에서 한 가지 (3B6)는 2가지 상이한 일차에서 분석되었다. 16K 세포로 실험에서 획득된 0.9의 비율은 항원 농도가 0.9X Kd로 예측되고, 따라서 이러한 실험에 의해 획득된 곡선이 Kd 제어된 곡선이라는 것을 지시한다. 이러한 방식으로 획득된 Kd 값이 모든 조사된 항체에 대하여 낮은 한자릿수 나노몰 범위 내에 있었다는 것은 이해될 수 있다.

표 12

	N 곡선 분석				
	Kd (nM)	낮은 Kd (nM)	높은 Kd (nM)	오차%	16K 비율
1H7	1.9	1.5	3	3.8	0.001
2E7	1.5	0.7	3.4	6.3	0.19
3B6 (a)	1.7	1.1	2.7	5.3	0.060
3B6 (b)	2.0	1.6	2.6	3.2	0.21
4E4	1.3	0.9	2.05	3.9	0.16
4H6	2.4	1.78	4.35	3.8	0.070
9D4	2.5	1.8	4.39	4.3	0.060
12E8	2.3	1.58	3.36	3.7	0.55
12G8	1.4	0.92	2.21	3.6	0.94

[0590]

[0591]

#### 실시예 7

[0592]

#### BICORE 결합 경쟁에 의한 CGRP 수용체 차단 항체의 비닝 (binning)

[0593]

Biacore 분석 (Karlsson, R. et al., *Methods; A Companion to Methods in Enzymology*, **6**: 99-110 (1994))은 아래와 같이 수행되었다. CM5 센서 칩 표면에 항-CGRP 수용체 항체의 고정화 (immobilization)는 10mM HEPES, 0.15M NaCl, 3.4mM EDTA, 0.005% P-20, pH 7.4 (HBS-EP 완충액)의 연속 흐름을 이용하여 제조업체의 사용설명서에 따라 수행되었다. 센서 칩 표면 상에서 카르복실기는 0.2 M N-에틸-N' (디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC)와 0.05 M N-히드록시숙신이미드 (NHS)를 포함하는 60  $\mu$ l의 혼합물을 주입함으로써 활성화되었다. 비표면 (specific surface)은 10 mM 아세트산염, pH 4.0에서 30  $\mu$ g/ml의 농도로 희석된 180  $\mu$ l의 항-CGRP 수용체 항체를 주입함으로써 획득되었다. 이들 표면 상에서 과량의 반응기는 60  $\mu$ l의 1 M 에탄올아민을 주입함으로써 불활성화되었다. 개별 항체에 대한 최종 고정된 수준은 아래와 같았다:

[0594]

항체 공명 단위 (RU)

[0595]

11D11 ~5,900

[0596]

3B6 ~7,200

[0597]

4H6 ~8,000

[0598]

12G8 ~7,800

[0599]

9F5 ~6,600

[0600]

34E3 ~3,700

[0601]

비어 있는 가성 (mock)-결합된 참조물 표면 역시 센서 칩 상에서 준비되었다. 100 nM의 농도에서 가용성 huCGRP 수용체는 앞서 언급된 6개의 고정된 항체 (11D11, 3B6, 4H6, 12G8, 9F5 또는 34E3) 중에서 한 가지를 갖는 센서 칩 상에서 포획되었다. 이후, 20개의 조사 항-CGRP R 항체 각각이 포획된 huCGRP 수용체 위에 주입되었다. 주입된 항체가 고정된 항체에 의해 인식되는 에피토프와 상이한 에피토프를 인식하면, 두 번째 결합 사건이 관찰될 것이다. 이들 항체가 동일한 또는 매우 유사한 에피토프를 인식하면, huCGRP 수용체의 결합만 관찰될 것이다.

[0602] 고정된 항체 3B6로 코팅된 센서 칩을 이용하여 획득된 예시적인 데이터는 도 9A에 도시된다. 4개의 자취는 주입된 용액에서 항체 1E11, 4E4, 2E7과 12G8을 이용하여 획득된 데이터이다. 실험 동안 사건은 대문자로 표시되는데, "A"는 huCGRP R-Fc의 주입에 상응하고, "B"는 huCGRP R-Fc 주입의 종결에 상응하고, "C"는 두 번째 mAb의 주입에 상응하고, 그리고 "D"는 두 번째 mAb의 주입의 종결과 완충액 세척의 시작에 상응한다. 고정된 항체 표면 상에서 임의의 주입된 항체로부터 임의의 결합 신호의 징조가 나타나지 않는다는 점에 주목하고, 이는 이들 4개의 주입된 항체가 고정된 항체와 동일하거나 매우 유사한 에피토프(들)를 명백하게 인식한다는 것을 지시한다. 5개의 고정된 중화 항체 표면 각각에서 세척된 모든 조사된 차단 항체로 본질적으로 동일한 결과가 관찰되었는데, 이는 모든 조사된 항-huCGRP 수용체 차단 항체가 동일하거나 매우 유사하고 강하게 중복되는 에피토프(들)를 인식한다는 것을 지시한다.

[0603] 대조적으로, 도 9B, 9C와 9D에서 부분적으로 도시된 바와 같이, 4개의 조사된 비-차단, CGRP 수용체 특이적 항체 32H8, 33B5, 33E4와 34E3은 비록 34E3이 4H6 (도 9D)과 경쟁하고 32H7 (데이터 제시되지 않음)과 약하게 경쟁할 수 있긴 했지만, 11D11 (데이터 제시되지 않음), 3B6 (도 9B), 12G8 (도 9C)와 9F5 (데이터 제시되지 않음)와 경쟁하지 못하였다. 32H8은 3B6, 4H6, 12G8, 9F5 또는 비-차단 항체 34E3과 경쟁하지 못한 반면, 33B5와 33E4는 비-차단 항체 34E3과 경쟁할 수 있었다. 모든 차단과 비-차단 항체에 대한 데이터는 하기 표 13에 요약된다. "NB"는 결합 없음을 지시한다; "+"는 유의한 결합을 지시한다; 그리고 "약함"은 약한 결합을 지시한다.

표 13

	고정된 항체					
용해 상태에서 Ab	11D11	3B6	4H6	12G8	9F5	34E3
1E11	NB	NB	NB	NB	NB	+
1H7	NB	NB	NB	NB	NB	+
2E7	NB	NB	NB	NB	NB	+
3B6	NB	NB	NB	NB	NB	+
3C8	NB	NB	NB	NB	NB	+
4E4	NB	NB	NB	NB	NB	+
4H6	NB	NB	NB	NB	NB	NB
5F5	NB	NB	NB	NB	NB	+
9D4	NB	NB	NB	NB	NB	+
9F5	NB	NB	NB	NB	NB	+
10E4	NB	NB	NB	NB	NB	+
11D11	NB	NB	NB	NB	NB	+
11H9	NB	NB	NB	NB	NB	+
12E8	NB	NB	NB	NB	NB	+
12G8	NB	NB	NB	NB	NB	+
13H2	NB	NB	NB	NB	NB	+
32H7	NB	NB	NB	NB	NB	약함
32H8	+	+	+	+	+	+
33B5	+	+	+	+	+	NB
33E4	+	+	+	+	+	NB

[0604]

[0605] 이들 데이터로부터 확인되는 바와 같이, 모든 조사된 차단 또는 중화 항체는 5개의 고정된 차단 항체와 동일한 영역에 결합한다; 즉, 모든 조사된 중화 항체는 CGRP R 분자의 동일한 영역에 결합한다. 다른 한편, 비-차단 항체는 전반적으로, 이들 고정된 차단 항체와 경쟁하지 못하였는데, 이는 이들 비-차단 항체가 CGRP R의 상이한 영역에 일차적으로 결합한다는 것을 지시한다.

## [0607] 실시예 8

### [0608] 웨스턴 블롯에서 가용성 CGRP 수용체에 CGRP 수용체 항체의 결합

[0609] 3개의 대표적인 CGRP 수용체 차단 항체가 가용성 CGRP 수용체-muFc 융합 단백질에 결합에 대하여 웨스턴 블롯을 이용하여 조사되었다.

[0610] 100 ng의 정제된 CGRP R-muFc (생쥐 Fc가 이용되고, 그리고 RAMP1 또는 CRLR ECD와 muFc 사이에 링커가 "GGGGVDGGGGV" (서열 번호 213)으로 교체된 점을 제외하고, CGRP R-huFc에 대하여 앞서 기술된 바와 같이 생산되고 정제됨)는 13.3% 농도에서 (환원된) 베타-메르캅토에탄올 ( $\beta$ ME)과 함께, 또는 (비-환원된) 베타-메르캅토에탄올 ( $\beta$ ME) 없이, PAGE 시료 완충액을 포함하는 PBS에서 희석되었다. 이후,  $\beta$ ME를 포함하는 시료는 4분 동안 끓여졌다. 환원된 시료와 비-환원된 시료는 CGRP R-Fc 단백질과 분자량 마커 (Invitrogen)의 엇갈리는 레인으로, 별도의 4-20% Tris-글리신 겔 (Invitrogen)로 적하되었다. 겔은 0.2 $\mu$ m 니트로셀룰로오스 필터 (Invitrogen) 상에 전기블롯팅 (electroblotting)되었다. 이들 블롯은 Tris-완충된 염수 + 1% Tween 20 (TBS T)으로 세척되고, 이후 30분 동안 TBST + 5% 분말 우유로 차단되었다. 이들 블롯은 분자량 마커 레인을 따라서 스트립 (strip)으로 절단되었다. 환원된 및 비-환원된 CGRP R-muFc를 포함하는 각 스트립은 정제된 huCGRP R 항체 4E4, 9F5, 또는 3B6 (TBST + 5% 우유에서 1:500 희석), 염소 항-huRAMP1 N-20 (1:500; Santa Cruz Biotechnology, Inc), 토끼 항-생쥐 IgG-Fc-HRP (1:10,000) (Pierce), 또는 염소 항-인간 IgG-Fc-HRP (1:10,000) (Pierce)와 함께 항온처리되었다. 블롯은 이들 항체와 함께 1시간 동안 항온처리되고, 그 이후에 TBST + 1% 우유로 3x10분 세척되었다. huCGRP R 항체로 처리된 블롯은 이후, 염소 항-생쥐 IgG-Fc-HRP (TBST + 1% 우유에서 1:10,000)와 함께 항온처리되고, 그리고 항-huRAMP1 (N-20 항-RAMP1 염소 다중클론 항체, Santa Cruz Biotech, CA)로 처리된 블롯은 토끼 항-염소 IgG-Fc-HRP (1:10,000)와 함께 20분 동안 항온처리되었다. 블롯은 TBST로 3x15분 세척되었다. huCGRP R과 항-huRAMP1 항체 블롯은 Pierce Supersignal West Pico 검출 시약으로 처리되고, 그리고 항-생쥐와 항-인간 IgG-Fc-HRP 블롯은 Pierce 표준 검출 시약 (1 분)으로 처리되었다. 이후, 블롯은 Kodak Biomax MS X-레이 필름으로 노출되었다.

[0611] 3가지 CGRP 수용체 항체, 4E4, 9F5와 3B6 모두 비-환원된 조건 하에 가용성 CGRP R-muFc (RAMP1-ECD 및 CRLR ECD를 포함)를 검출할 수 있지만 환원된 조건에서는 그러하지 못했는데, 이는 이들 CGRP R 항체의 결합 에피토프가 배좌적 (conformational)이고 이황화 연쇄 (RAMP1-ECD에서 3개의 쌍 및 CRLR N-ter ECD에서 3개의 쌍)에 민감하다는 것을 지시하였다. 대조적으로, 상업적 항-RAMP1 항체 N-20 (Santa Cruz Biotech)은 환원된 조건과 비-환원된 조건 둘 모두에서 RAMP1에 결합하였는데, 이는 N-20 항체에 대한 결합 부위가 일차적으로 선형이고 이황화 연쇄에 민감하지 않다는 것을 지시하였다.

## [0613] 실시예 9

### [0614] 키메라 수용체에 CGRP 수용체 차단 항체의 결합

[0615] 고유 RAMP1과 키메라 CRLR로 형성된, 또는 고유 CRLR과 키메라 RAMP1로 형성된 CGRP 수용체는 항체 결합에 관여하는 CGRP 수용체 서열을 확인하는데 이용되었다. 조사된 모든 인간 CGRP 수용체 차단 항체가 쥐 CGRP 수용체에 대한 기능적 활성을 나타내지 못했기 때문에, 이들 키메라 성분은 인간 서열 배경에서 쥐 서열의 영역을 보유하였다. FACS에 의한 결합 분석을 위하여 아래의 키메라가 산출되었다:

[0616] RAMP1 키메라#1 (Q28 내지 A34); 서열 번호 217

[0617] 인간 RAMP1 내에서 아미노산 잔기 Q28 내지 A34는 쥐 RAMP1로부터 상응하는 서열로 대체되었다. 이러한 스트레치 (stretch)는 인간과 쥐 RAMP1 사이에 상이한 5개의 아미노산 잔기를 포함하였다.

[0618] RAMP1 키메라#2 (Q43 내지 E53); 서열 번호 218

[0619] 인간 RAMP1 내에서 아미노산 잔기 Q43 내지 E53은 쥐 RAMP1로부터 상응하는 서열로 대체되었다. 이러한 스트레

치 (stretch)는 인간과 쥐 RAMP1 사이에 상이한 6개의 아미노산 잔기를 포함하였다.

[0620] RAMP1 키메라#3 (R67 내지 E78); 서열 번호 219

[0621] 인간 RAMP1 내에서 아미노산 잔기 R67 내지 E78은 쥐 RAMP1로부터 상응하는 서열로 대체되었다. 이러한 스트레치 (stretch)는 인간과 쥐 RAMP1 사이에 상이한 7개의 아미노산 잔기를 포함하였다.

[0622] CRLR 키메라#1 (L24 내지 Q33); 서열 번호 223

[0623] 인간 CRLR 내에서 아미노산 잔기 L24 내지 Q33은 쥐 CRLR로부터 상응하는 서열로 대체되었다. 이러한 스트레치 (stretch)는 인간과 쥐 CRLR 사이에 상이한 8개의 아미노산 잔기를 포함하였다.

[0624] 도 11에서는 RAMP1 키메라 #1 (서열 번호 217), 키메라 #2 (서열 번호 218)와 키메라 #3 (서열 번호 219)의 서열과 함께, 필리핀 원숭이 (서열 번호 215), 인간 (서열 번호 4), 쥐 (서열 번호 214)와 레서스 원숭이 (서열 번호 216)로부터 RAMP1 아미노산 서열의 정렬을 도시한다. 도 12A와 12B에서는 CRLR 키메라 #1의 아미노산 서열 (서열 번호 223)뿐만 아니라 인간 (서열 번호 2), 필리핀 원숭이 (서열 번호 221), 레서스 원숭이 (서열 번호 222), 쥐 (서열 번호 220)로부터 CRLR 아미노산 서열의 정렬을 도시한다.

[0625] 293-6E 세포는 CGRP R 키메라 DNA 구조체 (CRLR wt + RAMP1 Q28-A34; CRLR wt + RAMP1 Q43-E53; CRLR wt + RAMP1 R67-E78; CRLR L24-Q33 + RAMP wt; CRLR wt + RAMP1 wt; pTT5 벡터 대조)로 일시적으로 형질감염되었다. 세포는 72시간후 수확되고, PBS + 0.5% BSA로 세척되고, 그리고 계산되었다. 각 형질감염된 세포주는 100 $\mu$ l PBS/BSA당  $5 \times 10^5$  개 세포의 희석도로 재현탁되었다. 100 $\mu$ l의 세포 현탁액은 96-웰 둥근-바닥 평판 (Falcon)에서 웰 (well)당 분취량 (aliquot)이었다. 이들 세포는 1200rpm에서 5분 동안 펠릿으로 만들어졌다. 상층액은 제거되고 0.5 $\mu$ g 정제된 huCGRP R 항체 1H7, 2E7, 3B6, 9F5, 4H6, 12G8, 3C8, 10E4, 11D11, 32H8, 또는 33B5를 포함하는 100 $\mu$ l로 교체되었다. 대조 웰은 항-DNP huIgG2 (0.5 $\mu$ g), Alexa647-CGRP 펩티드 (0.5 $\mu$ g), 또는 PBS/BSA 단독으로 처리되었다. 세포는 얼음 위에서 1시간 동안 배양되고, 이후 PBS/BSA로 2회 세척되었다. 이들 세포는 항-hug-Fc-FITC (0.5  $\mu$ g)를 포함하는 100  $\mu$ l/웰 PBS/BSA에서 재현탁되었다 (Alexa647-CGRP 처리된 세포 제외). 세포는 어둠 하에 얼음 위에서 1시간 동안 배양되고, 이후 PBS/BSA로 2회 세척되었다. 세포는 200  $\mu$ l PBS/BSA에서 재현탁되고 FACS Calibur.를 이용하여 분석되었다.

[0626] 10개의 대표적인 차단 항체 (3B6, 9F5, 4H6, 12G8, 3C8, 10E4, 32H7, 4E4, 11D11과 1H7) 및 2개의 비-차단 항체 (32H8과 33B5)가 조사되었다. 대표적인 데이터 (9F5 항체)는 도 13A, 13B와 13C에서 도시된다. 도 13A에서는 야생형 CGRP 수용체에 결합을 보여준다; 도 13B에서는 CRLR L24-Q33 키메라를 보유하는 CGRP 수용체에 결합을 보여준다; 그리고 도 13C에서는 RAMP1 Q28-A34 키메라를 보유하는 CGRP 수용체에 결합을 보여준다. 이러한 FACS 분석은 12가지 항체 모두 예상된 바와 같이, 야생형 인간 CGRP 수용체 대조에 결합한다는 것을 증명하였다. 12가지 항체 모두 3가지 RAMP1 키메라 RAMP1 (Q28-A34), (Q43-E53)과 (R67-E78) 중에서 한 가지에 현저하게 감소된 결합을 보였다. 이는 (1) 키메라 수용체의 발현 수준이 훨씬 낮고, (2) RAMP1 키메라가 인간 CRLR과의 접합을 손상시키고 수용체 복합체의 배치를 변경하고, 및/또는 (3) RAMP1 상에서 이들 3개의 선택된 영역이 CGRP 수용체에 이들 항체의 결합에 직접적으로 관여한다는 것으로부터 기인할 수 있다.

[0627] FACS 추적 (tracing)이 매우 작은 "발현" 세포 개체군을 포함하도록 개폐될 때, 비-차단 항체 33B5와 32H8은 차단 항체와 비교하여 적게 (더욱 낮은 Geo Means) RAMP1 Q43-E53 키메라에 지속적으로 결합하는 것으로 나타났는데, 이는 RAMP1 Q43-E53 영역에 결합이 비-차단 항체에서 더욱 중요할 수 있음을 암시한다. 다른 한편, 33B5와 32H8은 차단 항체보다 많이 RAMP1 R67-E78 키메라에 지속적으로 결합하였는데, 이는 RAMP1 R67-E78 서열이 차단 항체에서 더욱 중요할 수 있음을 암시한다.

[0628] 조사된 모든 CGRP 수용체 항체는 CRLR 키메라 (L24-Q33)에 충분히 합리적으로 결합하였는데, 이는 상기 부위가 차단 항체의 결합에 필수적이지 않다는 것을 암시한다.

[0629] 요약하면, 상기 데이터는 RAMP1 상에서 3개의 불연속 영역--(Q28-A34), (Q43 - E53)과 (R67-E78)--이 CGRP 수용체 항체 결합에 관여할 수 있고, (R67-E78)이 이들 차단 항체에 더욱 중요하다는 것을 증명한다. CRLR의 N-말단 서열 (L24-Q33)은 이러한 방법에 의해 분석될 때, CGRP 수용체 항체에 대한 결합에 결정적으로 관여하는 것으로 보이지 않았다. 이러한 접근법은 상기 분석에서 표적화되지 않은 인간과 쥐 CGRP 수용체 사이에 동일한 또는 유사한 서열을 공유하는 추가의 결합 부위를 배제하지 않는다.



- [0631] **실시예 10**
- [0632] **프로테아제 보호 분석에 의한 항-CGRP R 중화 항체에 대한 인간 CGRP R 에피토프의 확인**
- [0633] CRLR-Fc 융합 분자의 성숙 형태 (신호 펩티드가 제거됨; 본 명세서에서 서열 번호 10으로 제시됨)에서 CRLR 부분은 116개의 아미노산 (글리신 링커에 선행)을 포함하고, 그리고 3개의 이황화 결합의 형성에 의해 산출된 3개의 대형 루프 구조를 갖는다. CRLR 내에서 3개의 이황화 결합은 서열 위치 52에서 Cys3에 연결된 서열 위치 26에서 Cys1 (본 단락에서 열거된 모든 CRLR 서열 위치는 서열 번호 10으로 제시된 성숙 서열에 관계한다) (CRLR C1-C3으로 지칭됨), 서열 위치 83에서 Cys5에 연결된 서열 위치 43에서 Cys2 (CRLR C2-C5로 지칭됨), 서열 위치 105에서 Cys6에 연결된 서열 위치 66에서 Cys4 (CRLR C4-C6으로 지칭됨)이다. RAMP1-Fc 융합 분자의 성숙 형태에서 RAMP1 부분은 글리신 링커에 선행하는 91개 아미노산 (서열 번호 11)을 포함하고, 이는 또한, 3개의 분자내 이황화 결합을 형성한다. RAMP1 내에서 3개의 이황화 결합은 서열 위치 56에서 Cys5에 연결된 서열 위치 1에서 Cys1 (본 단락에서 열거된 모든 RAMP1 서열 위치는 서열 번호 11로 제시된 성숙 서열에 관계한다) (RAMP1 C1-C5로 지칭됨), 서열 위치 46에서 Cys4에 연결된 서열 위치 14에서 Cys2 (RAMP1 C2-C4로 지칭됨), 서열 위치 78에서 Cys6에 연결된 서열 위치 31에서 Cys3 (RAMP1 C3-C6으로 지칭됨)이다.
- [0634] 항-CGRP 중화 단일클론 항체에 의해 결합되는 인간 CGRP 수용체 단백질의 영역은 특정한 프로테아제로 h CGRP R을 펩티드로 단편화시키고, 그리고 결과의 h CGRP R 펩티드의 서열 (즉, CRLR과 RAMP1 부분에 대한 이황화-와 비-이황화-보유 펩티드 단편 둘 모두)을 결정함으로써 확인되었다. 이후, 결합 단일클론 항체의 존재에서 hCGRP R의 단백질 분해 절단을 결정하기 위하여 프로테아제 보호 분석이 수행되었다. 이러한 분석법에 대한 개략적인 원리는 CGRP R에 mAb의 결합이 일정한 특정 프로테아제 절단 부위의 보호를 유발할 수 있고, 그리고 이러한 정보가 상기 mAb가 결합하는 CGRP R의 영역 또는 일부분을 결정하는데 이용될 수 있다는 것이다.
- [0635] 간단히 말하면, 펩티드 절단체 (digest)는 HPLC 펩티드 맵핑에 종속되었다; 개별 피크는 수집되고, 그리고 이들 펩티드는 온-라인 전기분무 이온화 (on-line electrospray ionization) LC-MS (ESI-LC-MS) 분석 및/또는 N-말단 염기서열분석에 의해 확인되고 맵핑되었다. 이들 연구를 위한 모든 HPLC 분석은 오프-라인 분석의 경우에 Narrow bore 역상 C18 칼럼 (2.1 mm i.d. x 15 cm 길이; Zorbax 300SB, 5  $\mu$ m, Agilent Technologies)을 이용하고, 그리고 LC-MS의 경우에 모세관 역상 C18 칼럼 (0.5mm i.d. x 25 cm Vydac C18 MS, 5  $\mu$ m; The Separation Group)을 이용하여 수행되었다. HPLC 펩티드 맵핑은 0.05% 트리플루오르아세트산에서부터 0.05% 트리플루오르아세트산 (이동상 A)에서 90% 아세토니트릴로의 선형 농도차로 수행되었다. 칼럼은 오프-라인 또는 온-라인 LC-MS 분석을 위한 Narrow bore HPLC의 경우에 0.25 ml/min의 유속으로, 그리고 온-라인 LC-MS 분석을 위한 모세관 HPLC의 경우에 0.018 ml/min의 유속으로 90분에 걸쳐 전개되었다.
- [0636] 성숙 형태 인간 CGRP R은 2  $\mu$ g의 AspN과 함께 37°C에서 20시간 동안, 0.1M 인산나트륨 (pH 6.5)에서 1.0 mg/ml로 대략 100  $\mu$ g의 CGRP R을 항온처리함으로써 AspN (이는 아미노 단부에서 아스파르트산 및 일부 글루타민산 잔기의 뒤를 절단한다)으로 절단되었다.
- [0637] AspN 절단체의 HPLC 크로마토그래피는 도 14에서 도시된 바와 같은 펩티드 프로파일 (각각 시료 30  $\mu$ g 주입됨)을 산출하는데, CGRP R 단독 (농도 1 mg/ml)에 대한 크로마토그램은 A로 표지되고, 반면 유사한 양의 CGRP R 중화 항체, 클론 12G8로 대조 절단은 상기 항체가 AspN 엔도프로테이나아제 (B로 표지된 크로마토그램; CGRP R: 항체 비율, 각각 중량비 (weight by weight) 100:2; 100:7; 100:20)에 본질적으로 내성이라는 것을 증명한다. 서열 분석은 HPLC로부터 회수된 펩티드 피크 상에서 온-라인 LC-MS/MS 및 Edman 염기서열분석에 의해 수행되었다. HPLC에 의해 분리된 펩티드의 정확한 질량과 서열을 결정하기 위하여, 펩티드 절단체의 온-라인 ESI LC-MS 분석이 수행되었다. 따라서 AspN 절단으로부터 펩티드 피크 내에 존재하는 여러 펩티드 (도 14에서 넘버링된 피크로서 표시됨)의 정체가 결정되었다. 하기 표 14에서는 hCGRP R의 상응하는 성분 (CRLR 또는 RAMP1) 내에서 이들 펩티드 서열의 위치를 제시한다. 숫자 또는 X가 뒤따르는 대문자 C는 CRLR 펩티드로서 확인된 펩티드를 나타낸다; 숫자 또는 X가 뒤따르는 대문자 R은 RAMP1 펩티드이고, 그리고 "Fc"는 CRLR-Fc와 RAMP1-Fc 융합 분자로부터 방출된 크고 절단되지 않은 Fc 단편을 나타낸다.

표 14

CGRP R AspN 절단의 펩티드 매핑에 의해 확인된 CRLR 과 RAMP1 펩티드

펩티드	서열 위치	이황화 (#)	원형 질량	기원
C1	E111-V122	0	1059	CRLR
C2	D33-A38	0	670	CRLR
C3	D55-M63	0	880	CRLR
C4	D68-Q71	0	571	CRLR
C5	D55-P67/D86-H110		n.d.	CRLR
C6	D8-Y24	0	1938	CRLR
C7	E25-Q32/D48-N54	1	1933	CRLR
C-X		3	n.d.	CRLR
R1	D32-A44	0	1622	RAMP1
R2	E12-V20/D45-A51	1	1939	RAMP1
R-X	C1-R86	3	10049	RAMP1
Fc			20500	RAMP1/CRLR

[0638]

[0639]

도 15에서는 CGRP R 단독 (A로 표시된 크로마토그램)으로 AspN 절단 실험 (각각 시료 30 $\mu$ g 주입됨) 및 중화 항체 12G8 (B로 표시된 크로마토그램)의 존재에서 수행된 동일한 실험의 비교를 보여준다. CGRP R: 항체의 중량 비율은 1:1이었다. 여러 피크 (C5, C6, 그리고 C7)는 크로마토그램 A에 비하여 크로마토그램 B에서 피크 극치에서 감소를 나타내는 반면, 다른 2개의 피크 (C-X와 R-X)는 크로마토그램 A에 비하여 크로마토그램 B에서 피크 극치에서 증가를 나타낸다. 유사한 펩티드 맵 패턴이 C로 표시된 크로마토그램에서 관찰되는 바와 같이, 상이한 중화 항-CGRP R 항체 (10E4, 3B6, 3C8 또는 4E4)가 유사한 양으로 절단 시료 내에 존재하면 관찰되었다. C6과 C7 둘 모두 CRLR 분자의 주요 부분을 커버하는 이황화 연결된 펩티드인 반면, C5는 상기 분자의 N-말단 단부에 존재하는 CRLR 비-이황화-보유 펩티드이고 C7 이황화 펩티드의 끝에서 두 번째이다. 피크 C-X는 복수 서열과의 3개의 CRLR 이황화 결합을 보유하고, 이는 적어도 2개 내지 3개의 펩티드가 이황화 결합에 의해 서로 연결된다는 것을 지시한다. 피크 C-X가 CGRP 중화 항체의 존재에서 CGRP R 절단체에서 증가된 피크 극치를 갖는다는 사실은 상기 항체가 Glu25와 Asp55에 관련된 여러 절단 부위에서 AspN 절단으로부터 CGRP R을 보호한다는 것을 지시한다. 상기 항체는 펩티드 C2와 C4에 대한 피크 강도가 전혀 감소하지 않았기 때문에, Asp33과 Asp72에 별다른 보호 효과를 나타내지 못하는 것으로 생각된다. 이런 이유로, 상기 항체는 Cys53과 Cys66 사이에 루프 영역과 함께 CRLR C1-C3과 CRLR C4-C6 이황화 영역을 보유하는 CRLR의 영역에 결합하는 것으로 생각된다.

[0640]

hCGRP R의 AspN 매핑은 또한, RAMP1 이황화 펩티드 (R2) 및 RAMP1 비-이황화 펩티드 (R1)를 확인하였다 (표 14와 도 14 참조). 전술한 중화 항체 (12G8, 10E4, 4E4, 3B6 또는 3C8) 중에서 한 가지의 존재에서, 펩티드 R-X는 시료 내에 항체 없이 절단으로부터 획득되는 것보다 훨씬 높은 피크 강도로 회수되었다. 질량과 서열 분석은 R-x가 Cys1과 Arg86 사이에 RAMP1 서열에 상응하는 단일 폴리펩티드 사슬을 보유한다는 것을 증명하였다. 이들 실험은 CGRP R 중화 항체가 AspN 단백분해 절단으로부터 RAMP1의 중요한 영역을 보호할 수 있다는 것을 지시한다.

[0641]

CGRP R AspN 단백분해의 보호 효과가 CGRP R-중화 (blocking) 항체 (항-CGRP R 비-중화 항체와 비교하여)에 특

이적인 지를 평가하기 위하여, CGRP R 활성을 중화시키지 않는 관련 없는 대조 단일클론 항체의 존재에서 CGRP R의 AspN 절단이 수행되었다. 획득된 결과는 도 15에서 크로마토그램 D에 도시된다. 상기 비-중화 항체는 CGRP R AspN 단백질분해에 대한 별다른 차단 효과를 나타내지 못한다; 실제로, 상기 펩티드 맵 프로파일 (크로마토그램 D)은 관련된 측면에서, CGRP R 단독의 절단으로부터 유래된 프로파일 (크로마토그램 A)과 거의 구별되지 않는다.

[0642] 단백질분해 보호 효과는 절단 시료에 첨가된 농도에 의존하였다. 도 16에서 확인되는 바와 같이, 가변하는 양의 항-CGRP R 중화 항체 4E4를 포함하는 시료 (100 $\mu$ g) 내에서 고정된 CGRP R 양 (CGRP R:항체 비율 (microgram), 각각 중량비 (weight by weight) 100:2; 100:7; 100:20)이 Aspen 단백질분해를 위하여 수행되었다. 보호 프로파일 이 관찰될 수 있고, 그리고 이러한 보호는 항체 농도-의존성이다.

[0643] 종합하면, 이들 데이터는 본 명세서에서 제시된 차단 또는 중화 항-CGRP R 항체가 AspN 단백질분해로부터 CGRP R (CRLR과 RAMP1 성분 둘 모두에서)을 차단할 수 있다는 것을 증명하고, 이들 차단 항체가 CGRP 수용체에 결합할 때 CRLR과 RAMP1 둘 모두에 결합한다는 것을 암시한다. 게다가, 이러한 보호 효과는 항체-농도 의존성이다. 이들 결과는 또한, CGRP R 중화 항체가 Asp N 절단 부위에 가까운, 인간 CGRP R 상에서 공통 영역에 결합한다는 것을 지시한다.

#### [0645] 실시예 11

#### [0646] cAMP 기능적 분석에서 상업적으로 가용한 항-RAMP1과 항-CRLR 항체

[0647] 인간 CGRP 수용체의 한쪽 또는 다른 쪽 성분 (RAMP1 또는 CRLR)에 대한 상업적으로 가용한 항체는 이들 항체가 생물학적 활성을 갖는 지를 결정하기 위하여, 상기 실시예 4에서 기술된 바와 같이 HTB-10 세포를 이용한 CGRP 수용체 매개된 cAMP 분석에서 스크리닝되었다. 획득된 데이터는 하기 표 15에 제시된다. 이들 항체는 본 명세서에서 제시된 예시적인 항체가 강한 생물학적 활성을 갖는 농도 범위에서, 검출 없음 ("ND"), 매우 약한 생물학적 활성 ("VW") 또는 약한 생물학적 활성 ("W")을 나타냈다.

표 15

표 15 상업적으로 가용한 항체 활성

명칭	출처	항원 또는 에피토프	제조업체	HTB-10 활성
CRLR 항체 (ab13164)	토끼 다중클론 Ab	hCRLR 의 N-말단 ECD	Abcam Inc., Cambridge, MA	ND
CALCRL 항체	토끼 다중클론 Ab	hCRLR 의 N-말단 ECD	GenWay Biotech, Inc., San Diego, CA	ND
CRLR (N-18)	염소 다중클론 Ab	hCRLR 의 N-말단 인근에서 에피토프 맵핑	Santa Cruz Biotech	VW
CRLR (H-42)	토끼 다중클론 Ab	hCRLR 의 aa23-64	Santa Cruz Biotech	ND
CALCRL 항체 (A01)	생쥐 다중클론 Ab	hCRLR 의 aa23-133	Novus Biologicals, Inc.	VW
RAMP1 (N- 20)	염소 다중클론 Ab	hCRLR 의 N-말단에서 에피토프 맵핑	Santa Cruz Biotech	ND
RAMP1 항체 (M01)	생쥐 다중클론 Ab	hRAMP1 의 aa27-118	Novus Biologicals, Inc., Littleton, CO	W
RAMP1 항체 (1F1)	생쥐 단일클론 Ab	hRAMP1 의 aa27-118	Novus Biologicals, Inc.	ND
RAMP1 항체	생쥐 다중클론	hRAMP1 의 전장	Abcam, Inc.	W

(ab67151)	Ab			
RAMP1 (FL- 148)	토끼 다중클론 Ab	전장 hRAMP1	Santa Cruz Biotech, Santa Cruz, CA	ND

실시예 12

상이한 수용체 성분을 발현하는 세포의 면역조직화학 염색

[0652] 콜라 플러그 (colla plug) (Integra LifeSciences Co., Plainsboro, NJ) 마다  $2-4 \times 10^6$  개 세포가 주입되었다. 콜라 플러그는 OCT 배지 (Sakura Finetek Inc., Torrance, CA)에 끼워 넣어지고,  $-20^\circ\text{C}$ 에서 동결되고, 그리고 저온 유지 장치 (cryostat)를 이용하여  $20 \mu\text{m}$  절편으로 절단되었다. 절편은 실온 (RT)에서 1시간 동안 4% 파라포름알데히드로 고정되고, 이후 인산염-완충된 염수 (PBS)에서 세척되었다. 내인성 과산화효소는 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ /PBS로 15분 동안 차단되고, 그리고 절편은 차단 용액 (3% 정상 염소 혈청 (Vector Labs, Burlingame, CA) 및 0.3% triton X-100을 포함하는 PBS)에서 1시간 동안 배양되었다. 이후, 절편은 인간 항-CGRP 수용체 일차 항체 (32H7,  $0.03 - 0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ )에서  $4^\circ\text{C}$ 에서 하룻밤동안 배양되고, PBS에서 세척되고, 그리고 1% 정상 염소 혈청/PBS에서 이차 항체 (비오틴화된 염소 항-인간 IgG Fc 단편, 1:800, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA)에서 RT에서 1시간 동안 배양되었다. 면역반응성 (immunoreactivity)은 제조업체 (Vector Labs, Burlingame, CA)의 사용설명서에 따라 Vector Elite 키트를 이용하여 증폭되고, 염색은 3,3'-디아미노벤지딘-니켈을 색원체 (chromogen) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)으로 이용하여 현색되었다. 절편은 자일렌으로 청소되고 Permount (Fisher Chemicals, Fair Lawn, NJ)로 커버슬립되었다. 면역반응성은 Nikon E-800 현미경 및 관련된 소프트웨어 (Nikon, Melville, NY)를 이용하여 분석되었다.

[0653] 앞서 기술된 바와 같이 항체 32H7을 이용하여 상이한 수용체 성분을 발현하는 세포 (하기에 확인된 바와 같음)로부터 데이터는 재조합 인간 CGRP 수용체를 발현하는 CHO 세포 (CRLR+RAMP1; "CHO/CGRP R 세포")의 뚜렷한 염색, 그리고 CGRP 수용체를 내인성으로 발현하는 SK-N-MC 세포의 더욱 약한 염색 (훨씬 낮은 수용체 밀도에 기인)을 증명하였다. 부모 CHO 세포주, 관련 없는 재조합 단백질을 발현하는 CHO 세포 (TRPM8), 상응하는 32H7 항원으로 전흡착 (preadsorption)된 CHO/CGRP R 세포, 재조합 인간 아드레노메둘린 수용체 2를 발현하는 CHO 세포 (CRLR+RAMP3), 아밀린 수용체를 내인성으로 발현하는 MCF-7 세포, 재조합 인간 아드레노메둘린 수용체 1을 발현하는 HEK 세포 (CRLR+RAMP2), 또는 부모 HEK 세포에서는 염색이 관찰되지 않았다. 이들 실험으로부터 데이터는 하기 표 16에 요약된다.

표 16

표 16 지시된 세포의 면역조직화학적 염색 강도

세포주	염색 강도 (시각적 스코어)
CGRP/CHO	4+
SK-N-MC	1+
CHO	0
TRPM8/CHO	0
전흡착된 CGRP/CHO	0
AM2/CHO	0
MCF-7	0
AM1/HEK	0
HEK	0

[0654]

[0655] 본 명세서에서 언급된 모든 특허 및 다른 간행물은 예로써, 본 명세서에서 제시된 요부와 관련하여 이용될 수도 있는 이런 간행물에서 기술된 방법을 기술하고 개시하는 목적으로, 본 발명에 순전히 참조로서 편입된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 그들의 개시를 위한 목적으로만 제공된다. 이와 관련하여, 선행 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로, 본 발명자들이 이런 개시에 앞서는 권리를 갖지 못함을 인정하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 이들 문헌의 일자에 대한 모든 진술, 또는 이들 문헌의 내용에 관한 설명은 본 출원인에게 가용한 정보에 기초되고, 그리고 이들 문헌의 일자 또는 내용의 정확함에 관한 인정으로서 성립되지 않는다.



# 도면

## 도면1

		1	10	20	30	40	50
CYNO_RAMP1	(1)	MARALCRLPQ	RGLWLLLAHHL	FMATA	QCEANYGALL	QELCLTQ	FQVDMEAVGET
인간_RAMP1	(1)	MARALCRLPRR	GLWLLLAHHL	FMTTAC	QCEANYGALL	RELCLTQ	FQVDMEAVGET
쥐_RAMP1	(1)	MAPGLRGLPRR	GLWLLLAHHL	FMVTAC	RDPDYGT	LIQELCL	SRFKEDMETIGKT
		60	70	80	90	100	
CYNO_RAMP1	(55)	LWCDWGR	TIGSYREL	ADCTWH	MAEKLGC	FWPNAE	VDRFFLAVHGHYFRACPI
인간_RAMP1	(55)	LWCDWGR	TIRSYREL	ADCTWH	MAEKLGC	FWPNAE	VDRFFLAVHGRYFRSCPI
쥐_RAMP1	(55)	LWCDWGK	TIGSYGEL	THCTKL	VANKIG	CFWPN	PEVDKFFIAVHHRYFSKCPVSG
		110	120	130	140		
CYNO_RAMP1	(109)	RAVRDP	PGSVLYP	FIVVPIT	VTLLVT	ALVVW	QSKHTEGIV
인간_RAMP1	(109)	RAVRDP	PGSILY	PFI	VPITVT	LLVTAL	VVWQSKRTEGIV
쥐_RAMP1	(109)	RALRDP	PPNSIL	CPFIV	LPITVT	LLMTAL	VVWRSKRTEGIV

도면2

		1	10	20	30	40	50
CYNOCRLR	(1)	-MEKKCTLYFLVLLPFFMIFVTAELEESPEDSIQLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDP					
HUCRLR	(1)	-MEKKCTLYFLVLLPFFMILVTAELEESPEDSIQLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDP					
RATCRLR	(1)	MMDKKCTLCFLFLLLLNMALIAAESEEGANQT-DLGVTRNKIMTAQYECYQKIMQDP					
		60	70	80	90	100	110
CYNOCRLR	(57)	IQQAEGVVCNRTWDGWLWCWNNVAAGTESMQLCPDYFQDFDPSEKVTIKICDQDGNWFR					
HUCRLR	(57)	IQQAEGVVCNRTWDGWLWCWNDVAAGTESMQLCPDYFQDFDPSEKVTIKICDQDGNWFR					
RATCRLR	(57)	IQQGEGLVCNRTWDGWLWCWNDVAAGTESMQYCPDYFQDFDPSEKVTIKICDQDGNWFR					
		120	130	140	150	160	170
CYNOCRLR	(114)	HPASNRTWTNYTQCNVNTHEKVKTALNLFYLTIIHGHLASIASLLISLGIFFYFKSLS					
HUCRLR	(114)	HPASNRTWTNYTQCNVNTHEKVKTALNLFYLTIIHGHLASIASLLISLGIFFYFKSLS					
RATCRLR	(114)	HPDSNRTWTNYTLCNNSTHEKVKTALNLFYLTIIHGHLASIASLIISLIIFFYFKSLS					
		180	190	200	210	220	
CYNOCRLR	(171)	CQRITLHKNLFFSFVCNSVVTIIHLTAVANNQALVATNPVSCKVSQFIHLYLMGCNY					
HUCRLR	(171)	CQRITLHKNLFFSFVCNSVVTIIHLTAVANNQALVATNPVSCKVSQFIHLYLMGCNY					
RATCRLR	(171)	CQRITLHKNLFFSFVCNSIVTIIHLTAVANNQALVATNPVSCKVSQFIHLYLMGCNY					
		230	240	250	260	270	280
CYNOCRLR	(228)	FWMLCEGIYLHTLIVVAVFAEKQHLMWYYFLGWGFPLIPACIHAIARSLYNDNCWI					
HUCRLR	(228)	FWMLCEGIYLHTLIVVAVFAEKQHLMWYYFLGWGFPLIPACIHAIARSLYNDNCWI					
RATCRLR	(228)	FWMLCEGIYLHTLIVVAVFAEKQHLMWYYFLGWGFPLLPACIHAIARSLYNDNCWI					
		290	300	310	320	330	340
CYNOCRLR	(285)	SSDTHLLYIIHGPICAALLVNLFLLNIVRVLITKLKVTHQAESNLYMKAVRATLIL					
HUCRLR	(285)	SSDTHLLYIIHGPICAALLVNLFLLNIVRVLITKLKVTHQAESNLYMKAVRATLIL					
RATCRLR	(285)	SSDTHLLYIIHGPICAALLVNLFLLNIVRVLITKLKVTHQAESNLYMKAVRATLIL					
		350	360	370	380	390	
CYNOCRLR	(342)	VPLLGIIEFVLIPWRPEGKIAEEVDYIMHILMHFQGLLVSTIFCFFNGEVQAILRRN					
HUCRLR	(342)	VPLLGIIEFVLIPWRPEGKIAEEVDYIMHILMHFQGLLVSTIFCFFNGEVQAILRRN					
RATCRLR	(342)	VPLLGIIEFVLFPWRPEGKVAEEVDYVMHILMHYQGLLVSTIFCFFNGEVQAILRRN					
		400	410	420	430	440	450
CYNOCRLR	(399)	WNQYKIQFGNSFSNSEALRSASYTVSTISDGPYSHDCPSEHLNGKSIHDIENVVLK					
HUCRLR	(399)	WNQYKIQFGNSFSNSEALRSASYTVSTISDGPYSHDCPSEHLNGKSIHDIENVLLK					
RATCRLR	(399)	WNQYKIQFGNGFSHSDALRSASYTVSTISDVQGYSHDCPTEHLNGKSIQDIENVALK					
		460					
CYNOCRLR	(456)	PENLYN---					
HUCRLR	(456)	PENLYN---					
RATCRLR	(456)	PEKMYDLVM					

도면3a

카파 K1		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
2E7	RASQGIRNDLG	48	AASSLQS	49	LQYNIYPWT	50
13H2	RASQGIRKDLG	66	GASSLQS	67	LQYNSFPWT	68
K1 공통	RASQGIRNDLG	103	AASSLQS	104	LQYNIYPWT	105
	K		G		SF	

카파 K4		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
32H7	RASQSVSSGYLT	69	GASSRAT	70	QQYGNSLCR	71
32H7a	RASQSVSSGYLT	69	GASSRAT	70	QQYGNSLSR	72
K4 공통	RASQSVSSGYLT	69	GASSRAT	70	QQYGNSLSR	106
					C	

카파 K1,4 공통		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
	RASQSVSSGYLT	107	GASSRAT	108	QQYGNSLCR	109
	GIRN D G		A LQS		L NTYPWT	
	K				F S	

도면3b

카파 K2		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
4H6	RSSQSLLHSFGYNYLD	57	LGSNRAS	58	MQALQTPFT	59

카파 K3		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
3C8	KSSQSLLHSAGKTYLY	54	EVS NRFS	55	MQSFPLPLT	56
5F5	KSSQSLLHSDGKTYLY	60	EVS NRFS	55	MQSFPLPLT	56
12E8	KSSQSLLHSDGRNYLY	65	EVS NRFS	55	MQSFPLPLT	56
K3 공통	KSSQSLLHSDGRNYLY	110	EVS NRFS	55	MQSFPLPLT	56
	A KT					

카파 K2,3 공통		SEQ	CDR2	SEQ	CDR3	SEQ
	CDR1	ID NO:		ID NO:		ID NO:
	RSSQSLLHSFGYNYLD	111	LGSNRAS	112	MQALQTPFT	113
	K D RT Y		EV F		SFPL L	
	A K					

도면4

람다 L1		SEQ	SEQ	SEQ	SEQ
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
1E11	SGSSSNIGNNYVS	42 DNNKRPS	43 GTWDSRLSAVV	44	
4E4	SGSSSNIGNNYVS	42 DNNKRPS	43 GTWDSRLSAVV	44	
9D4	SGSSSNIGNNYVS	42 DNNKRPS	43 GTWDSRLSAVV	44	
12G8	SGSSSNIGNNYVS	42 DNNKRPS	43 GTWDSRLSAVV	44	
L1 공통	SGSSSNIGNNYVS	42 DNNKRPS	43 GTWDSRLSAVV	44	
람다 L2		SEQ	SEQ	SEQ	
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
10E4	SGSSSNIGSNTVN	62 TNNQRPS	63 AARDES LNVV	64	
람다 L3		SEQ	SEQ	SEQ	
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
11D11	SGSSSNIGSNYVY	45 RNNQRPS	61 AAWDDSLSGWV	47	
11H9	SGSSSNIGSNYVY	45 RNNQRPS	61 AAWDDSLSGWV	47	
1H7	SGSSSNIGSNYVY	45 RSNQRPS	46 AAWDDSLSGWV	47	
9F5	SGSSSNIGSNYVY	45 RNNQRPS	61 AAWDDSLSGWV	47	
L3 공통	SGSSSNIGSNYVY	45 RNNQRPS	114 AAWDDSLSGWV	47	
S					
람다 L4		SEQ	SEQ	SEQ	
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
3B6	QG DS LRSFYAS	51 GKNNRPS	52 NSRDSSVYHLV	53	
람다 L1,2,3 공통		SEQ	SEQ	SEQ	
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
	SGSSSNIGNNYVS S T N Y	115 DNNKRPS TS Q R	116 GTWDSRLSAVV AAR DS NG	117	
전체 람다 공통		SEQ	SEQ	SEQ	
	CDR1	ID NO: CDR2	ID NO: CDR3	ID NO:	
	SGSSSNIGNNYVS Q -D -LRSFTAN Y	118 DNNKRPS GK N TS Q R	119 GTWDSRLSAVV NSR DSVYHL AA NG	120	

도면5a

HC 1	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
386	GYMH	82	WPNPNSGGTNYAQKFQG	83	DQMSIIMLRGVFPYPYYGMDV	84
10E4	DYYMY	92	WISPNSSGGTNYAQKFQG	93	GGYSGYA--GLYSHYY-GMDV	94
HC1 공통	GYMH	121	WPNPNSGGTNYAQKFQG	122	DQMSIIMLRGVFPYPYYGMDV	123
	D		S		GGY GYA--LYSH	



도면5b

HC2	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
11D11	NAWMS	76	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	95	DRTGYSISWSSYYYYYGMDV	78
9F5	NAWMS	76	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	91	DRTGYSISWSSYYYYYGMDV	78
11H9	NAWMS	76	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	95	DRTGYSISWSSYYYYYGMDV	78
1H7	NAWMS	76	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	77	DRTGYSISWSSYYYYYGMDV	78
HC2 공통	NAWMS	76	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	124	DRTGYSISWSSYYYYYGMDV	78

T A

도면5c

HC3	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
13H2	TYSMN	97	SISSSSSYRYADSVKG	98	EGVSGSSPYSISWYDYYYGMDV	99
2E7	SYAMS	79	AISGCGRTYYADSVKG	80	DQREVG-PYSSGWYDYYYGMDV	81
HC3 공통	TYSMN	125	SISSSSSYRYADSVKG	126	EGVSGSSPYSISWYDYYYGMDV	127
	S A S		A G G G R T		DQREVG - S G	
HC4	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
3C8	SYGMH	85	VISYDGSHEsyADSVKG	86	ERKRVTMSTLYY - FYYGMDV	87
4E4	SFGMH	73	VISFDGSIKYSVDSVKG	74	DRLNYDSSGYYHYKYYGMAV	75
9D4	SFGMH	73	VISFDGSIKYSVDSVKG	74	DRLNYDSSGYYHYKYYGMAV	75
1E11	SFGMH	73	VISFDGSIKYSVDSVKG	74	DRLNYDSSGYYHYKYYGMAV	75
12E8	SYGMH	85	VISYDGSHEsyADSVKG	86	ERKRVTMSTLYY - FYYGMDV	87
5F5	SYGMH	85	VISYDGSHEsyADSVKG	86	ERKRVTMSTLYY - FYYGMDV	87
12G8	SFGMH	73	VISFDGSIKYSVDSVKG	74	DRLNYDSSGYYHYKYYGLAV	96
HC4 공통	SFGMH	128	VISFDGSIKYSVDSVKG	129	DRLNYDSSGYYHYKYYGMAV	130
	Y		Y H Y A		E KRVIM TL Y - F LD	

도면5d

HC5	SEQ	SEQ	SEQ
CDR1	ID NO:	ID NO:	ID NO:
4H6 DYAMS	88	89	90
	F I R S R A Y G G T P E Y A A S V K G	G R G I A A R W D Y	

도면5e

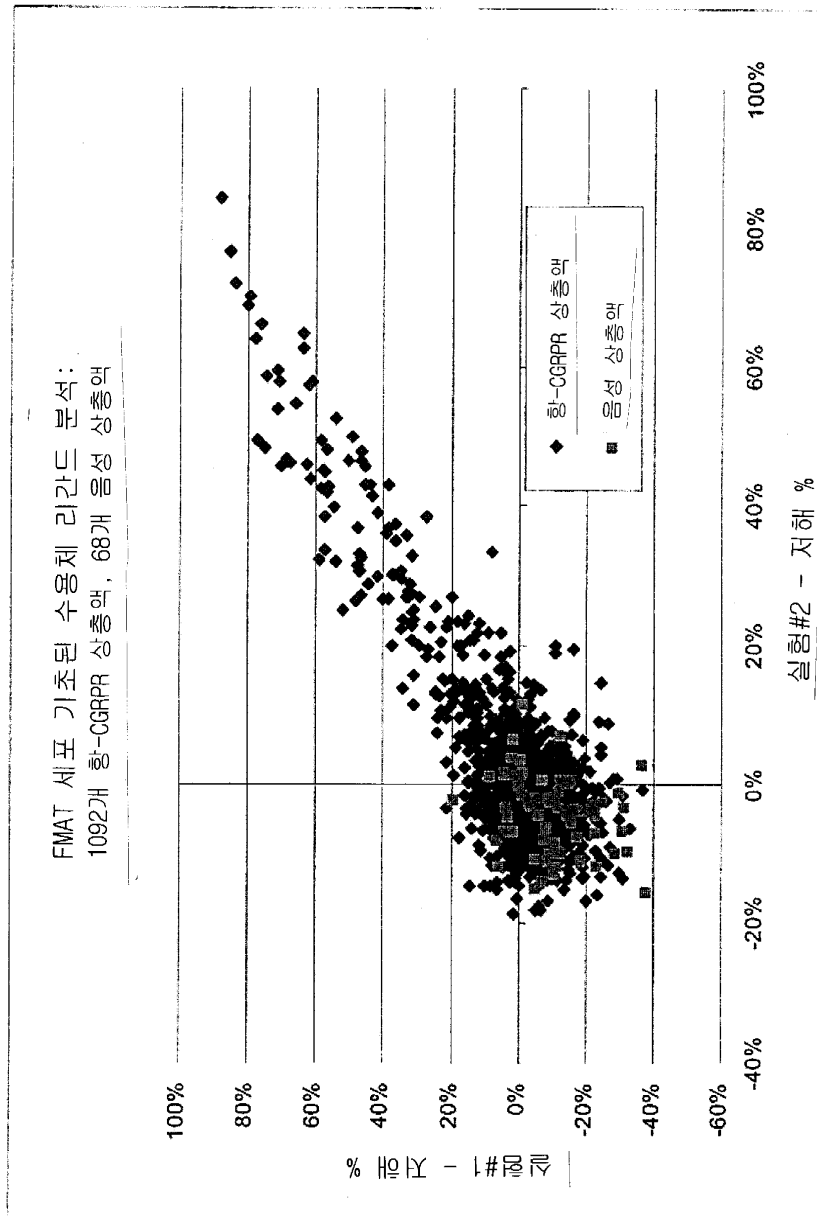
HC6	SEQ	SEQ	SEQ	SEQ
CDR1	ID NO:	CDR2	ID NO:	CDR3
32H7 SYGMH	100	VIWYDGSNKYYADSVKG	101	AGGIAAAGLYYYGMDV
				102

도면5f

HC Con A	CDR1	NAWMS SYA H EG	SEQ ID NO: 131	CDR2	RIKSKTDGGTTDYTAPVKG A SG--S SRKYSADS V WFT I V Y N H	SEQ ID NO: 132	CDR3	DRTGYSISWSS-YYYYYGM DV AQREVGPPYSGGWHDK--LAV EGLNAYD--LYY-F GI AA T L KR TM	SEQ ID NO: 133
	HC Con B	NAWMS GFYLH DYA S G A	SEQ ID NO: 134	CDR2	RIKSKTDGGTTDYTAPVKG W NP--NSSGKNSAQKFQ A SGTAH RRY VDS V WFR S IPE S RY Y N H Y F	SEQ ID NO: 135	CDR3	DRTGYSISWSS-YYYYYGM DV GGMSIIMLRGVFPFK--LA AQYEGYA--LLYSHF E RNVGPYS GWHD LIAAD T Y GR T K	SEQ ID NO: 136

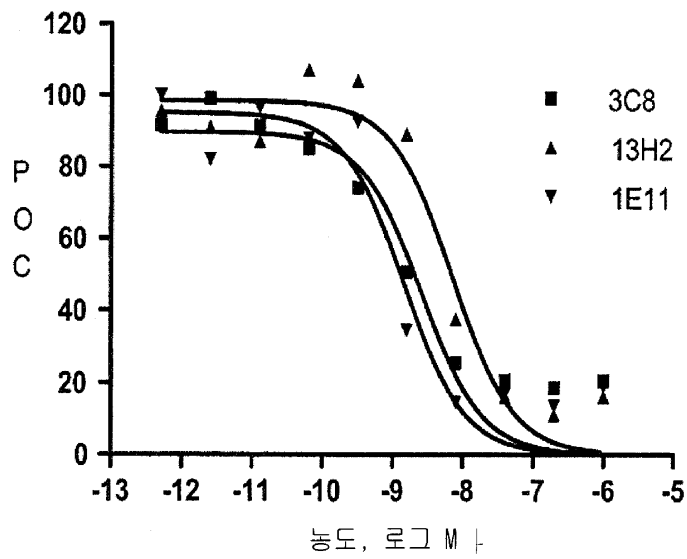


도면6



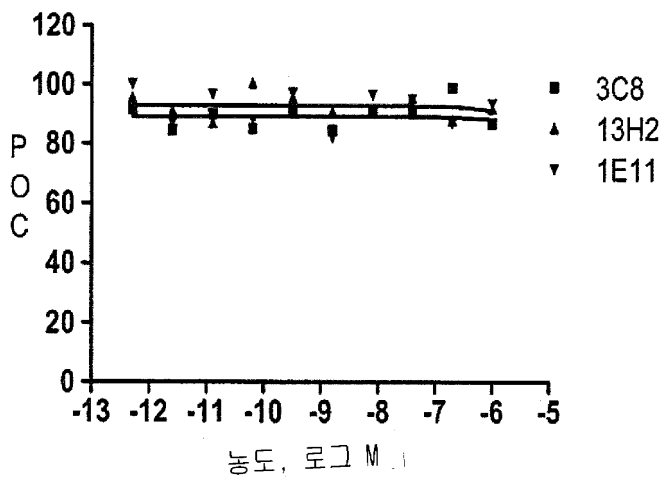
도면7a

1nM hCGRP로 자극된 hCGRP R을 발현하는 세포에서 cAMP 함량

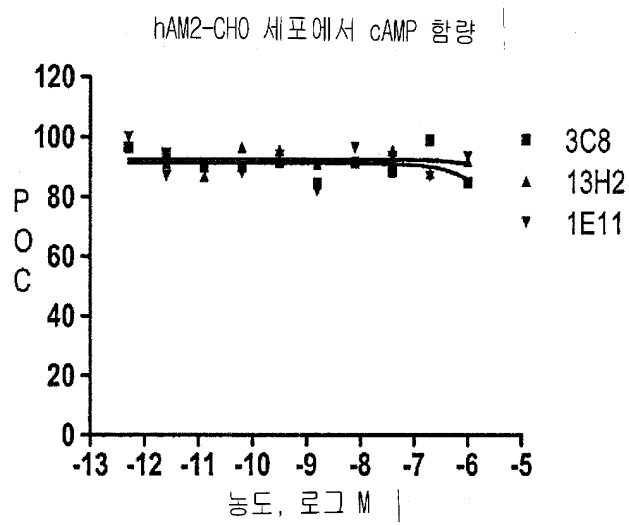


도면7b

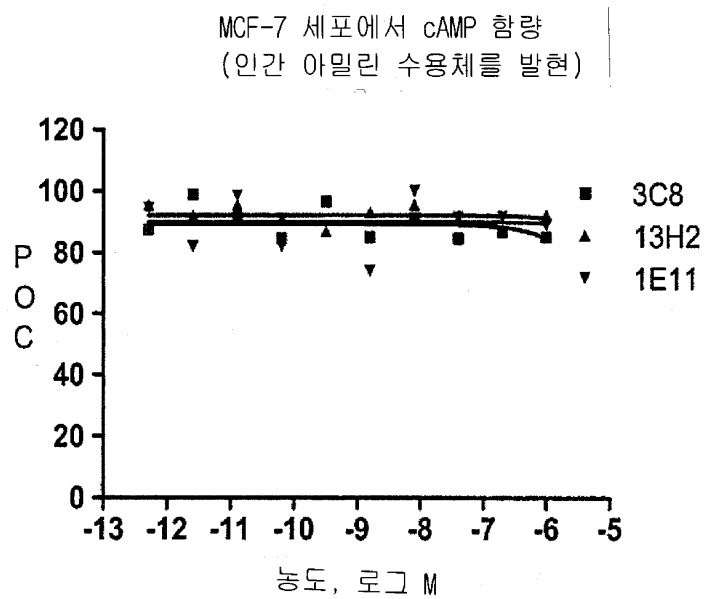
hAM1-HEK 세포에서 cAMP 함량



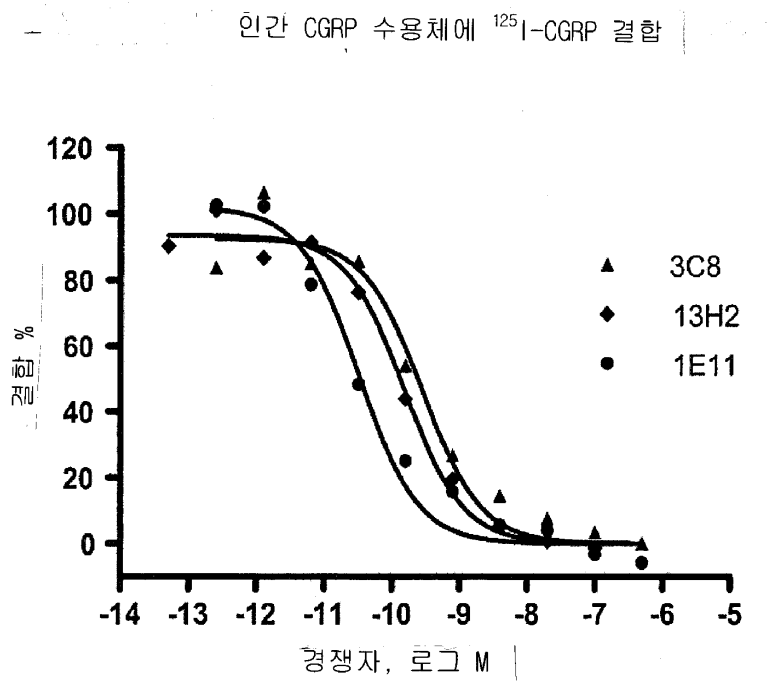
도면7c



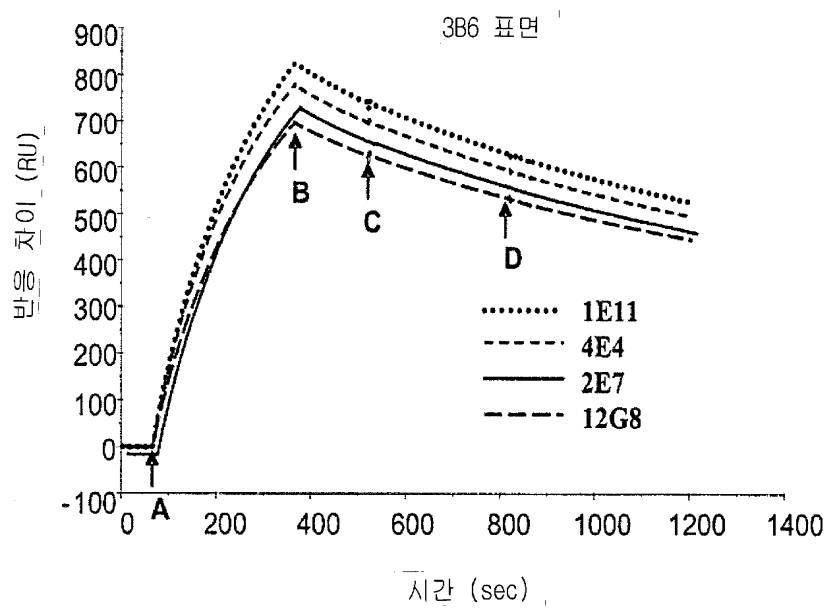
도면7d



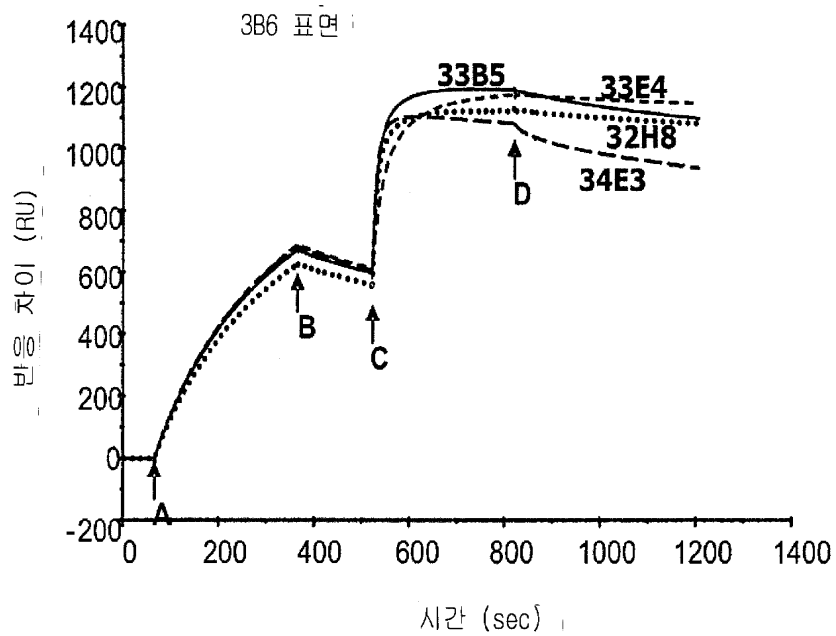
도면8



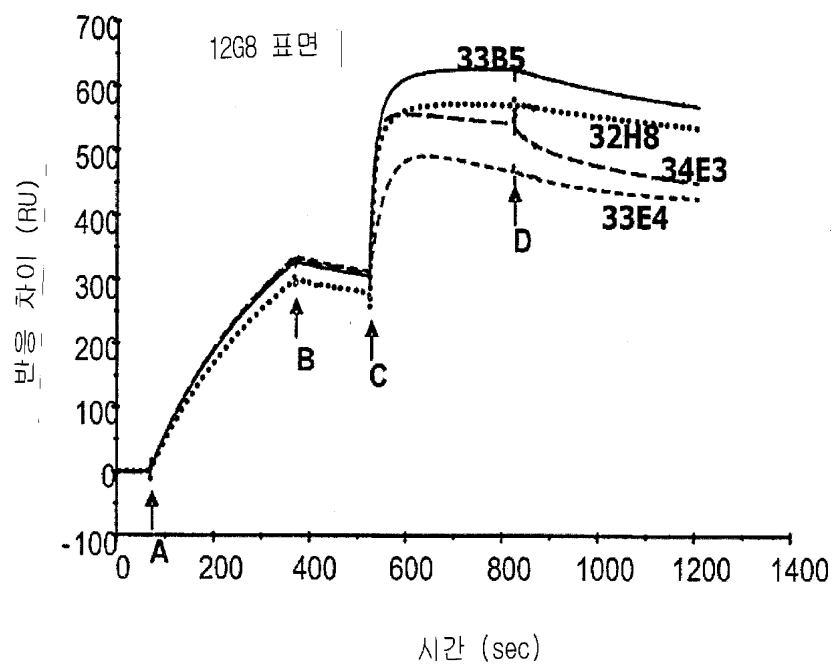
도면9a



도면9b

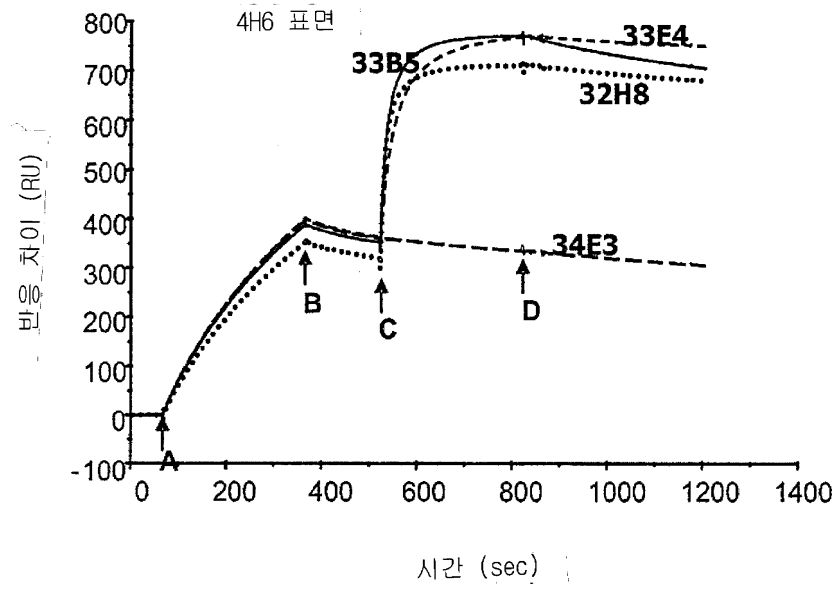


도면9c

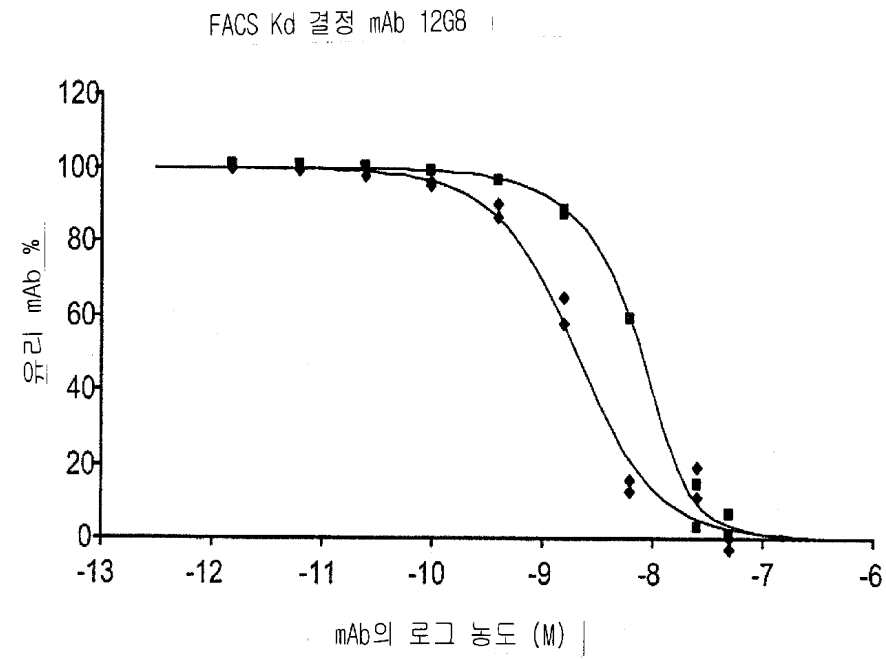




도면9d



도면10



도면11

	1	50
CYNO_RAMP1	MARALCRLPQ RGLWLLLAHH LFMATACQEA NYGALLQELC LTQFQVDM EA	
인간_RAMP1	MARALCRLPR RGLWLLLAHH LFMTTACQEA NYGALLRELC LTQFQVDM EA	
huRAMP1 (Q28-A34)	MARALCRLPR RGLWLLLAHH LFMTTACRDP DYGTLLRELC LTQFQVDM EA	
huRAMP1 (Q43-E53)	MARALCRLPR RGLWLLLAHH LFMTTACQEA NYGALLRELC LTRFKEDMET	
huRAMP1 (R67-E78)	MARALCRLPR RGLWLLLAHH LFMTTACQEA NYGALLRELC LTQFQVDM EA	
쥐_RAMP1	MAPGLRGLPR RGLWLLLAHH LFMVTACRDP DYGTLLQELC LSRFKEDMET	
레서스_RAMP1	MARALCRLPQ RGLWLLLAHH LFMATACQEA NYGALLQELC LTQFQVDM EA	
	51	100
CYNO_RAMP1	VGETLWCDWG RTIGSYRELA DCTWHMAEKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGHY	
인간_RAMP1	VGETLWCDWG RTIRSYRELA DCTWHMAEKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGRY	
huRAMP1 (Q28-A34)	VGETLWCDWG RTIRSYRELA DCTWHMAEKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGRY	
huRAMP1 (Q43-E53)	IGKTLWCDWG RTIRSYRELA DCTWHMAEKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGRY	
huRAMP1 (R67-E78)	VGETLWCDWG RTIRSYGELT HCTKLVANKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGRY	
쥐_RAMP1	IGKTLWCDWG KTIGSYGELT HCTKLVANKI GCFWPNAEVD KFFIAVHHRY	
레서스_RAMP1	VGETLWCDWG RTIGSYRELA DCTWHMAEKL GCFWPNAEVD RFFLAVHGHY	
	101	148
CYNO_RAMP1	FRACPISGRA VRDPPGSVLY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKHTEGIV	
인간_RAMP1	FRSCPISGRA VRDPPGSILY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKRTEGIV	
huRAMP1 (Q28-A34)	FRSCPISGRA VRDPPGSILY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKRTEGIV	
huRAMP1 (Q43-E53)	FRSCPISGRA VRDPPGSILY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKRTEGIV	
huRAMP1 (R67-E78)	FRSCPISGRA VRDPPGSILY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKRTEGIV	
쥐_RAMP1	FSKCPVSGRA LRDPNSILC PFIVLPITVT LLMTALVVWR SKRTEGIV	
레서스_RAMP1	FRACPISGRA VRDPPGSVLY PFIVVPITVT LLVTALVVWQ SKHTEGIV	

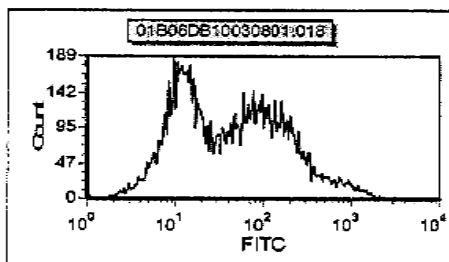
도면12a

	1				50
huCRLR	MEKKCTLYF	LVLLPFFMIL	VTAELEESPE	DSIQLGVTRN	KIMTAQYECY
cynoCRLR	MEKKCTLYF	LVLLPFFMIF	VTAELEESPE	DSIQLGVTRN	KIMTAQYECY
레서스CRLR	MEKKCTLYF	LVLLPFFMIF	VTAELEESPE	DSIQLGVTRN	KIMTAQYECY
쥐CRLR	MMDKKCTLCF	LFLLLNMAL	IAAESEEGAN	QT-DLGVTRN	KIMTAQYECY
huCRLR (L24-Q33)	MEKKCTLYF	LVLLPFFMIL	VTAESEEGAN	QT-DLGVTRN	KIMTAQYECY
공통	MeKKCTLYF	LvLLpffMil	-tAE-EE---	----LGVTRN	KIMTAQYECY
	51				100
huCRLR	QKIMQDPIQQ	AEGVYCNRTW	DGWLWCNDVA	AGTESMQLCP	DYFQDFDPSE
cynoCRLR	QKIMQDPIQQ	AEGVYCNRTW	DGWLWCNNVA	AGTESMQLCP	DYFQDFDPSE
레서스CRLR	QKIMQDPIQQ	AEGVYCNRTW	DGWLWCNNVA	AGTESMQLCP	DYFQDFDPSE
쥐CRLR	QKIMQDPIQQ	GEGLYCNRTW	DGWLWCNDVA	AGTESMQYCP	DYFQDFDPSE
huCRLR (L24-Q33)	QKIMQDPIQQ	AEGVYCNRTW	DGWLWCNDVA	AGTESMQLCP	DYFQDFDPSE
공통	QKIMQDPIQQ	aEG-YCNRTW	DGWLWCN-VA	AGTESMQLCP	DYFQDFDPSE
	101				150
huCRLR	KVTKICDQDG	NWFRHPASNR	TWTNYTQCNV	NTHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
cynoCRLR	KVTKICDQDG	NWFRHPASNR	TWTNYTQCNV	NTHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
레서스CRLR	KVTKICDQDG	NWFRHPASNR	TWTNYTQCNV	NTHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
쥐CRLR	KVTKICDQDG	NWFRHPDSNR	TWTNYTLCNN	STHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
huCRLR (L24-Q33)	KVTKICDQDG	NWFRHPASNR	TWTNYTQCNV	NTHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
Consensus	KVTKICDQDG	NWFRHPaSNR	TWTNYTqCNv	nTHEKVKTAL	NLFYLTIIIGH
	151				200
huCRLR	GLSIASLLIS	LGIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNSV	VTIIHLTAVA
cynoCRLR	GLSIASLLIS	LGIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNSV	VTIIHLTAVA
레서스CRLR	GLSIASLLIS	LGIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNSV	VTIIHLTAVA
쥐CRLR	GLSIASLIIS	LIIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNSI	VTIIHLTAVA
huCRLR (L24-Q33)	GLSIASLLIS	LGIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNSV	VTIIHLTAVA
공통	GLSIASL-IS	LgIFFYFKSL	SCQRITLHKN	LFFSFVCNS-	VTIIHLTAVA
	201				250
huCRLR	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
cynoCRLR	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
레서스CRLR	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
쥐CRLR	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
huCRLR (L24-Q33)	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
공통	NNQALVATNP	VSCKVSQFIH	LYLMGCNYFW	MLCEGIYLHT	LIVVAVFAEK
	251				300
huCRLR	QHLMWYYFLG	WGFPLIPACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC
cynoCRLR	QHLMWYYFLG	WGFPLIPACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC
레서스CRLR	QHLMWYYFLG	WGFPLIPACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC
쥐CRLR	QHLMWYYFLG	WGFPLLPACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC
huCRLR (L24-Q33)	QHLMWYYFLG	WGFPLIPACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC
공통	QHLMWYYFLG	WGFPL-PACI	HAIARSLYYN	DNCWISSDTH	LLYIIHGPIC

도면12b

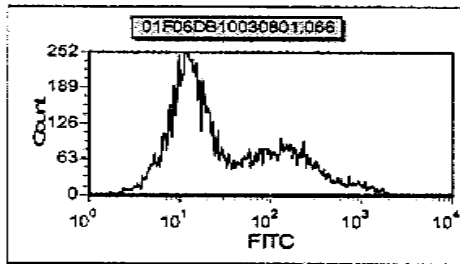
	301		350
huCRLR	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
cynoCRLR	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
레서스CRLR	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
취CRLR	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
huCRLR (L24-Q33)	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
공통	AALLVNLFFL	LNIVRVLITK	LKVTHQAESN LYMKAVRATL ILVPLLGIEF
	351		400
huCRLR	VLIPWRPEGK	IAEEVYDYIM	HILMHFQGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
cynoCRLR	VLIPWRPEGK	IAEEVYDYIM	HILMHFQGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
레서스CRLR	VLIPWRPEGK	IAEEVYDYIM	HILMHFQGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
취CRLR	VLFPWRPEGK	VAEEVYDYVM	HILMHYQGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
huCRLR (L24-Q33)	VLIPWRPEGK	IAEEVYDYIM	HILMHFQGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
공통	VLIPWRPEGK	-AEEVYDY-M	HILMH-QGLL VSTIFCFFNG EVQAILRRNW
	401		450
huCRLR	NQYKIQFGNS	FSNSEALRSA	SYTVSTISDG PGYSHDCPSE HLNKSIHDI
cynoCRLR	NQYKIQFGNS	FSNSEALRSA	SYTVSTISDG PGYSHDCPSE HLNKSIHDI
레서스CRLR	NQYKIQFGNS	FSNSEALRSA	SYTVSTISDG PGYSHDCPSE HLNKSIHDI
취CRLR	NQYKIQFGNG	FSHSDALRSA	SYTVSTISDV QGYSHDCPTE HLNKSIQDI
huCRLR (L24-Q33)	NQYKIQFGNS	FSNSEALRSA	SYTVSTISDG PGYSHDCPSE HLNKSIHDI
공통	NQYKIQFGNs	FsnSeALRSA	SYTVSTISDg pGYSHDCP-E HLNKSIhDI
	451		465
huCRLR	ENVLLKPENL	YN---	
cynoCRLR	ENVVLKPENL	YN---	
레서스CRLR	ENVVLKPENL	YN---	
취CRLR	ENVALKPEKM	YDLVM	
huCRLR (L24-Q33)	ENVLLKPENL	YN---	
공통	ENV-LKPEN-	Y----	

도면13a



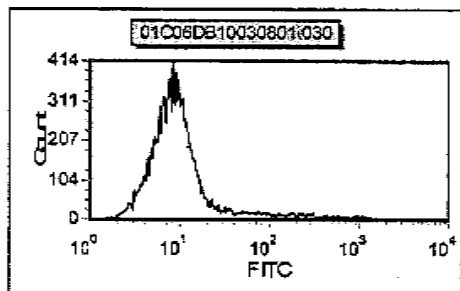
CRLR: RAMP1 야생형

도면13b



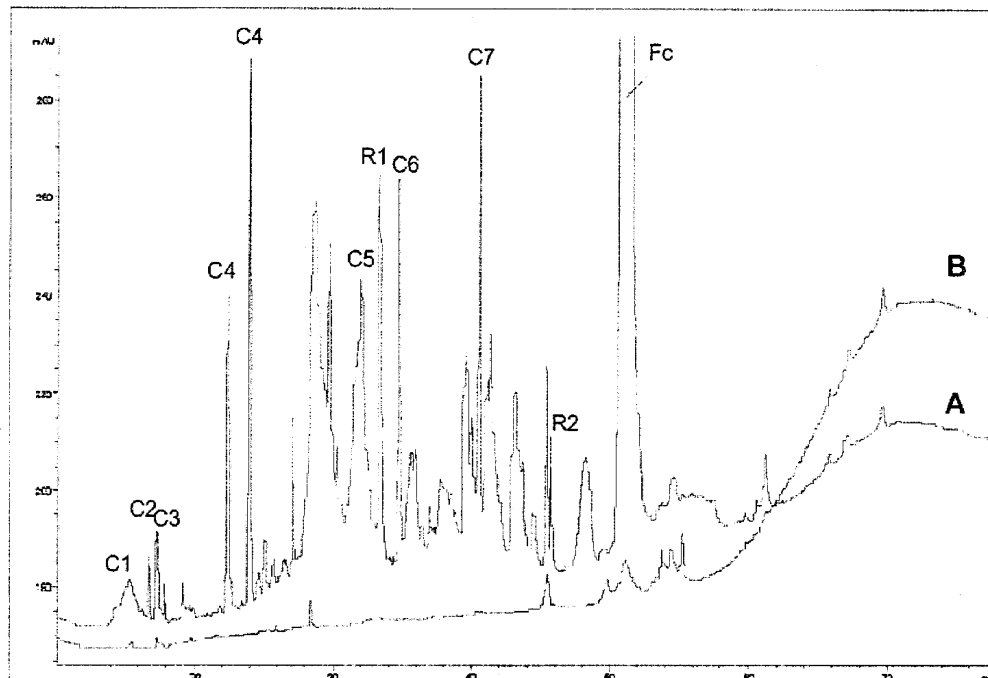
CRLR L24-Q33: RAMP1

도면13c

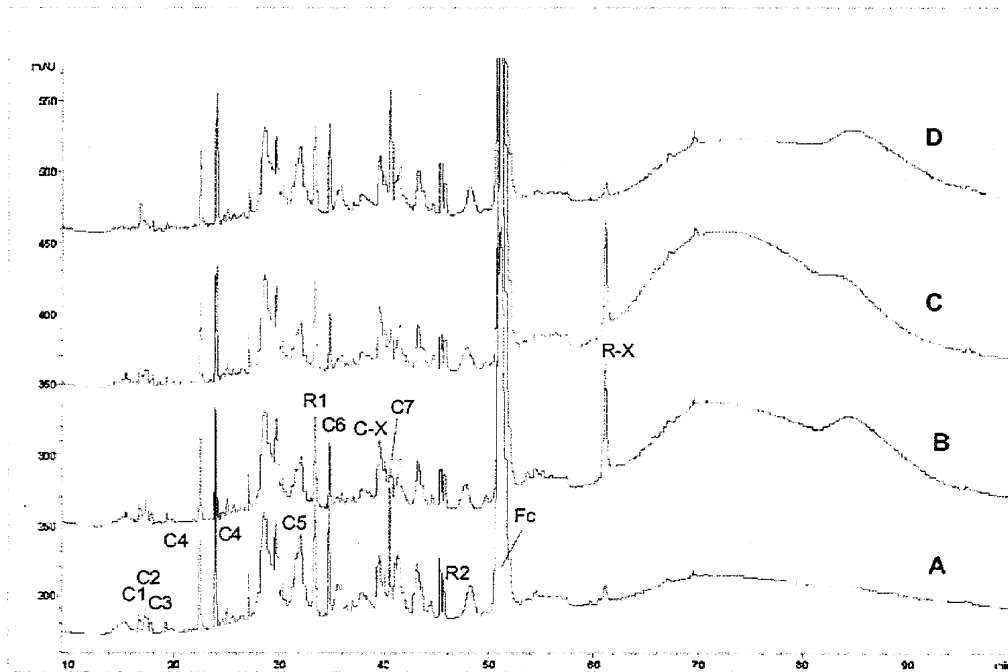


CRLR: RAMP1 Q28-A34

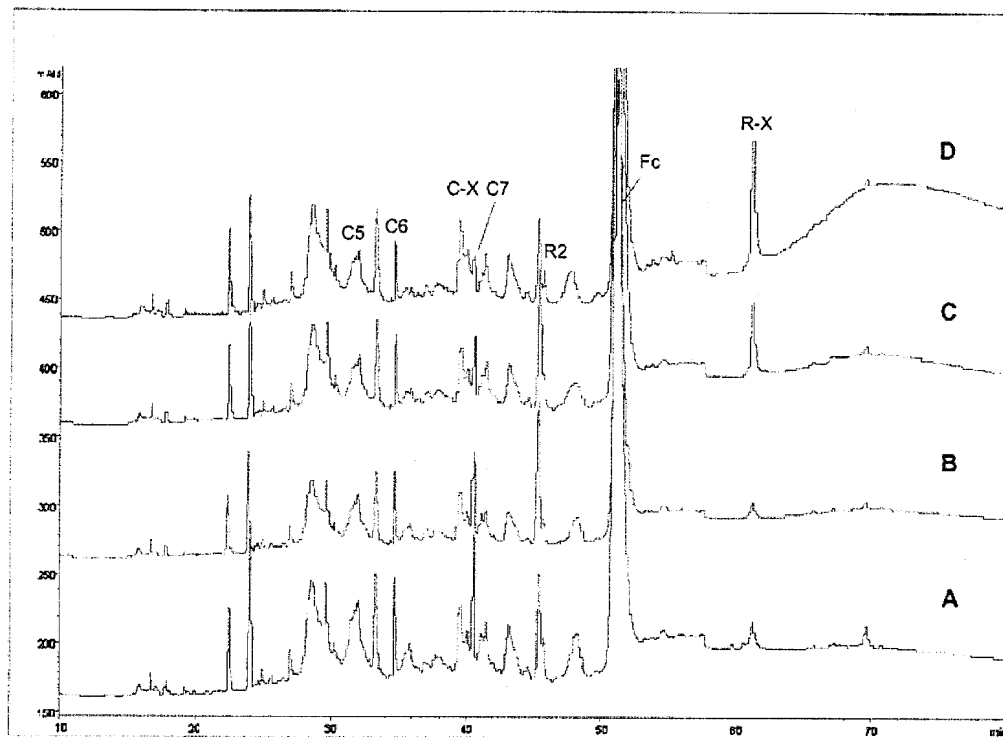
도면14



도면15

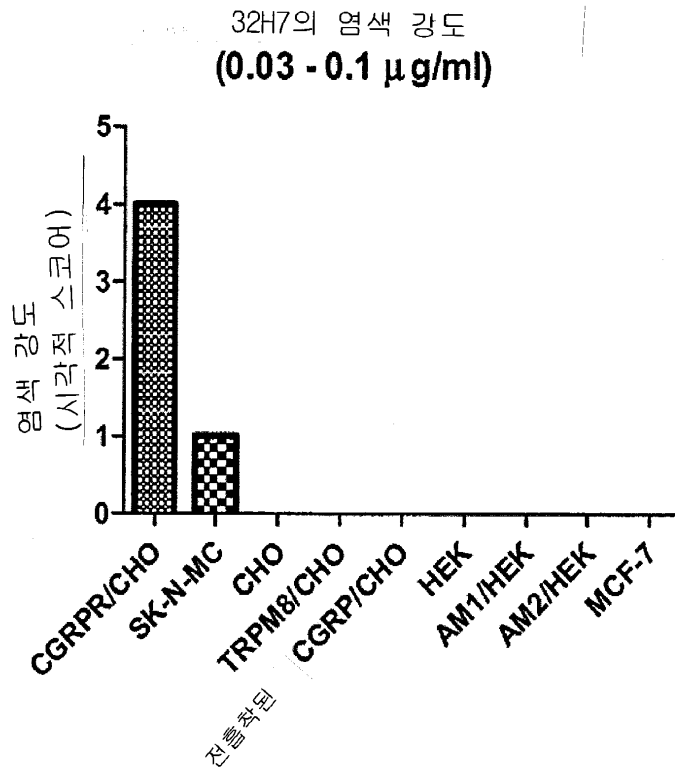


도면16





도면17



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

<120> HUMAN CGRP RECEPTOR BINDING PROTEINS

<130> A-1472-WO-PCT

<140><141><150> 61/264,622

<151> 2009-11-25

<150> 61/203,569

<151> 2008-12-23

<160> 261

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1419

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atgttataca gcatatttca ttttggctta atgatggaga aaaagtgtac cctgtatitt

60

ctggttctct tgcctttttt tatgattctt gttacagcag aattagaaga gagtctctgag 120  
gactcaattc agtggggagt tactagaaat aaaatcatga cagctcaata tgaatgttac 180

caaaagatta tgcaagaccc cattcaacaa gcagaaggcg tttactgcaa cagaacctgg 240  
gatggatggc tctgctggaa cgatgttgca gcaggaactg aatcaatgca gctctgccct 300  
gattactttc aggactttga tccatcagaa aaagttaaa agatctgtga ccaagatgga 360  
aactggttta gacatccagc aagcaacaga acatggacaa attataacca gtgtaatgtt 420  
aacacccacg agaaagttaa gactgcacta aatttgtttt acctgaccat aattggacac 480  
ggattgtcta ttgcatcact gcttatctcg cttggcatat tcttttattt caagagccta 540  
agttgcaaaa ggattacctt acacaaaaat ctgttcttct catttggttg taactctgtt 600

gtaacaatca ttcacctcac tgcagtggcc aacaaccagg ccttagtagc cacaaatcct 660  
gttagttgca aagtgtccca gttcattcat ctttacctga tgggctgtaa ttacttttgg 720  
atgctctgtg aaggcattta cctacacaca ctattgttg tggccgtgtt tgcagagaag 780  
caacatttaa tgtggtatta ttttcttggc tggggatttc cactgattcc tgccttgata 840  
catgccattg ctagaagctt atattacaat gacaattgct ggatcagttc tgatacccat 900  
ctcctctaca ttatccatgg cccaatttgi gctgctttac tggatgaatct tttttcttg 960  
ttaaatattg tacgcgttct catcaccaag ttaaaagtta cacaccaagc ggaatccaat 1020

ctgtacatga aagctgtgag agctactctt atcttgggtgc cattgcttgg cattgaattt 1080  
gtgctgattc catggcgacc tgaaggaaag attgcagagg aggtatatga ctacatcatg 1140  
cacatcctta tgcacttcca gggctctttg gtctctacca ttttctgctt ctttaatgga 1200  
gaggttcaag caattctgag aagaaactgg aatcaatata aaatccaatt tggaaacagc 1260  
ttttccaact cagaagctct tcgtagtgcg tcttacacag tgtcaacaat cagtgatggt 1320  
ccaggttata gtcatgactg tcctagttaa cacttaaatg gaaaaagcat ccatgatatt 1380  
gaaaatgttc tcttaaaacc agaaaattta tataattga 1419

<210> 2

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Leu Tyr Ser Ile Phe His Phe Gly Leu Met Met Glu Lys Lys Cys

1 5 10 15

Thr Leu Tyr Phe Leu Val Leu Leu Pro Phe Phe Met Ile Leu Val Thr

20 25 30  
 Ala Glu Leu Glu Glu Ser Pro Glu Asp Ser Ile Gln Leu Gly Val Thr  
 35 40 45  
 Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys Tyr Gln Lys Ile Met  
  
 50 55 60  
 Gln Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr Cys Asn Arg Thr Trp  
 65 70 75 80  
 Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala Gly Thr Glu Ser Met  
 85 90 95  
 Gln Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp Pro Ser Glu Lys Val  
 100 105 110  
 Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe Arg His Pro Ala Ser  
  
 115 120 125  
 Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn Val Asn Thr His Glu  
 130 135 140  
 Lys Val Lys Thr Ala Leu Asn Leu Phe Tyr Leu Thr Ile Ile Gly His  
 145 150 155 160  
 Gly Leu Ser Ile Ala Ser Leu Leu Ile Ser Leu Gly Ile Phe Phe Tyr  
 165 170 175  
 Phe Lys Ser Leu Ser Cys Gln Arg Ile Thr Leu His Lys Asn Leu Phe  
  
 180 185 190  
 Phe Ser Phe Val Cys Asn Ser Val Val Thr Ile Ile His Leu Thr Ala  
 195 200 205  
 Val Ala Asn Asn Gln Ala Leu Val Ala Thr Asn Pro Val Ser Cys Lys  
 210 215 220  
 Val Ser Gln Phe Ile His Leu Tyr Leu Met Gly Cys Asn Tyr Phe Trp  
 225 230 235 240  
 Met Leu Cys Glu Gly Ile Tyr Leu His Thr Leu Ile Val Val Ala Val  
  
 245 250 255  
 Phe Ala Glu Lys Gln His Leu Met Trp Tyr Tyr Phe Leu Gly Trp Gly  
 260 265 270

Phe Pro Leu Ile Pro Ala Cys Ile His Ala Ile Ala Arg Ser Leu Tyr  
 275 280 285  
 Tyr Asn Asp Asn Cys Trp Ile Ser Ser Asp Thr His Leu Leu Tyr Ile  
 290 295 300  
 Ile His Gly Pro Ile Cys Ala Ala Leu Leu Val Asn Leu Phe Phe Leu  
  
 305 310 315 320  
 Leu Asn Ile Val Arg Val Leu Ile Thr Lys Leu Lys Val Thr His Gln  
 325 330 335  
 Ala Glu Ser Asn Leu Tyr Met Lys Ala Val Arg Ala Thr Leu Ile Leu  
 340 345 350  
 Val Pro Leu Leu Gly Ile Glu Phe Val Leu Ile Pro Trp Arg Pro Glu  
 355 360 365  
 Gly Lys Ile Ala Glu Glu Val Tyr Asp Tyr Ile Met His Ile Leu Met  
  
 370 375 380  
 His Phe Gln Gly Leu Leu Val Ser Thr Ile Phe Cys Phe Phe Asn Gly  
 385 390 395 400  
 Glu Val Gln Ala Ile Leu Arg Arg Asn Trp Asn Gln Tyr Lys Ile Gln  
 405 410 415  
 Phe Gly Asn Ser Phe Ser Asn Ser Glu Ala Leu Arg Ser Ala Ser Tyr  
 420 425 430  
 Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Pro Gly Tyr Ser His Asp Cys Pro  
  
 435 440 445  
 Ser Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile His Asp Ile Glu Asn Val Leu  
 450 455 460  
 Leu Lys Pro Glu Asn Leu Tyr Asn  
 465 470  
 <210> 3  
 <211> 447  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 atggcccggg ccctgtgccg cctccgcgg cgcgccctct ggctgctcct ggcccatcac

ctcttcatga ccactgcctg ccaggaggct aactacgggtg ccctcctccg ggagctctgc 120  
ctcaccagct tccaggtaga catggaggcc gtcggggaga cgctgtggtg tgactggggc 180

aggaccatca ggagctacag ggagctggcc gactgcacct ggacatggc ggagaagctg 240  
ggctgcttct ggcccaatgc agaggtggac aggttcttcc tggcagtga tggccgctac 300  
ttcaggagct gcccacatc aggcagggcc gtgcgggacc cgcccgccag catcctctac 360  
cccttcacg tggtcccat caccgtgacc ctgctggtga cggcactggt ggtctggcag 420  
agcaagcgca ctgaggcat tgtgtag 447

<210> 4

<211> 148

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu

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

65 70 75 80  
Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val  
85 90 95  
His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg  
100 105 110  
Asp Pro Pro Gly Ser Ile Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr  
115 120 125  
Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys Arg Thr

130 135 140  
Glu Gly Ile Val

145

<210> 5

<211> 414

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

```
atggagaaaa agtgtaccct gtattttctg gttctcttgc ctttttttat gattcttgtt      60
acagcagaat tagaagagag tcctgaggac tcaattcagt tgggagttac tagaaataaa      120
atcatgacag ctcaatatga atgttaccaa aagattatgc aagaccccat tcaacaagca      180
gaaggcgttt actgcaacag aacctgggat ggatggctct gctggaacga tgttcagca      240
ggaactgaat caatgcagct ctgccctgat tactttcagg actttgatcc atcagaaaaa      300
```

```
gttacaaga tctgtgacca agatggaaac tggtttagac atccagcaag caacagaaca      360
tggacaaatt ataccagtg taatgttaac acccagaga aagtgaagac tgca      414
```

<210> 6

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Glu Lys Lys Cys Thr Leu Tyr Phe Leu Val Leu Leu Pro Phe Phe

1 5 10 15

Met Ile Leu Val Thr Ala Glu Leu Glu Glu Ser Pro Glu Asp Ser Ile

20 25 30

Gln Leu Gly Val Thr Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys

35 40 45

Tyr Gln Lys Ile Met Gln Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr

50 55 60

Cys Asn Arg Thr Trp Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala

65 70 75 80

Gly Thr Glu Ser Met Gln Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp

85 90 95

Pro Ser Glu Lys Val Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe

100 105 110



Arg His Pro Ala Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn

115 120 125

Val Asn Thr His Glu Lys Val Lys Thr Ala

130 135

<210> 7

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

atggcccggg cctgtgccg cctcccggg cgcggcctct ggctgctcct ggcccatcac 60  
ctcttcatga ccaactgcctg ccaggaggct aactacggtg ccctcctccg ggagctctgc 120  
ctcaccagct tccaggtaga catggaggcc gtccgggaga cgctgtggtg tgactggggc 180

aggaccatca ggagctacag ggagctggcc gactgcacct ggacatggc ggagaagctg 240  
ggctgtctct ggcccaatgc agaggtggac aggttcttcc tggcagtga tggccgctac 300  
ttcaggagct gcccacatctc aggcagggcc gtccgggacc cgcccggcag c 351

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu

1 5 10 15

Leu Ala His His Leu Phe Met Thr Thr Ala Cys Gln Glu Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val Asp Met

35 40 45

Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Arg Thr Ile Arg

50 55 60

Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu Lys Leu

65 70 75 80

Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val

85 90 95

His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg

100 105 110

Asp Pro Pro Gly Ser

115

<210> 9

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Trp Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val

1 5 10 15

Val Arg Cys Asn Phe Val Pro Thr Asp Val Gly Pro Phe Ala Phe

20 25 30

<210> 10

<211

> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Glu Leu Glu Glu Ser Pro Glu Asp Ser Ile Gln Leu Gly Val Thr Arg

1 5 10 15

Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys Tyr Gln Lys Ile Met Gln

20 25 30

Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr Cys Asn Arg Thr Trp Asp

35 40 45

Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala Gly Thr Glu Ser Met Gln

50 55 60

Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp Pro Ser Glu Lys Val Thr

65 70 75 80

Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe Arg His Pro Ala Ser Asn

85 90 95

Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn Val Asn Thr His Glu Lys

100 105 110

Val Lys Thr Ala

115

<210> 11

<211> 91

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Cys Gln Glu Ala Asn Tyr Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr

1 5 10 15

Gln Phe Gln Val Asp Met Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp

20 25 30

Trp Gly Arg Thr Ile Arg Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp

35 40 45

His Met Ala Glu Lys Leu Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp

50 55 60

Arg Phe Phe Leu Ala Val His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile

65 70 75 80

Ser Gly Arg Ala Val Arg Asp Pro Pro Gly Ser

85 90

<210> 12

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 12

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val

20 25 30

Ser Glu Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser

35 40 45

Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly  
50 55 60

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu  
85 90 95

Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly  
100 105 110

Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe

130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys  
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala  
165 170 175

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys  
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro

195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
225 230 235

<210> 13

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 13

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

65                    70                    75                    80  
 Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu  
                   85                    90                    95  
 Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala  
                   100                    105                    110  
 Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
                   115                    120                    125  
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe

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

195                    200                    205  
 Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
                   210                    215                    220  
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225                    230                    235

<210> 14

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys

50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln

100 105 110

Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190



Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210 215 220  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 15

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 15

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15  
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Thr Val

20 25 30  
Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser

35 40 45  
Leu Arg Ser Phe Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala

50 55 60  
Pro Val Leu Val Phe Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro

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

85 90 95  
Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg

100 105 110  
Asp Ser Ser Val Tyr His Leu Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

115 120 125  
Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro

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

195 200 205  
 Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser  
 210 215 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225 230 235

<210> 16

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 16

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Ile Leu Ala Gln Thr Pro Leu Ser

20 25 30  
 Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser

35 40 45  
 Gln Ser Leu Leu His Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu

50 55 60  
 Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn

65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

85 90 95  
 Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly  
 115 120 125  
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile

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

195 200 205  
 Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr  
 210 215 220  
 His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 225 230 235 240  
 Cys

<210> 17

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400

> 17

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val

20 25 30  
 Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser  
 35 40 45  
 Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly  
 50 55 60  
  
 Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly  
 65 70 75 80  
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr Leu  
 85 90 95  
 Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly  
 100 105 110  
 Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 115 120 125  
  
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe  
 130 135 140  
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys  
 145 150 155 160  
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala  
 165 170 175  
 Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys  
 180 185 190  
  
 Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
 195 200 205  
 Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
 210 215 220  
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230 235  
  
 <210> 18  
 <211> 241  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 18

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser

20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser

35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu

50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn

65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly

115 120 125

Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile

130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val

145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys

165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu

180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu

195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
 225 230 235 240  
 Cys

<210> 19

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 19

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

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn  
 65 70 75 80  
 Arg Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
 85 90 95  
 Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Thr  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly  
 115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile  
 130 135 140  
 Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val  
 145 150 155 160



Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys  
165 170 175  
Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu  
180 185 190  
Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu  
195 200 205  
Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr  
210 215 220  
His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
225 230 235 240  
Cys

<210> 20

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 20

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

Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly  
 100 105 110  
 Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 115 120 125

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

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
 195 200 205  
 Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
 210 215 220  
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 225 230 235

<210> 21

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 21

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala  
 20 25 30  
 Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser  
 35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly  
50 55 60

Ala Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly  
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu  
85 90 95

Thr Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala  
100 105 110

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe  
130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys  
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala  
165 170 175

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys  
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
225 230 235

<210> 22

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala  
20 25 30

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser  
35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly  
50 55 60

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly  
65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu  
85 90 95

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Ala  
100 105 110

Ala Arg Asp Glu Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe  
130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys  
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala  
165 170 175

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys  
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
225 230 235

<210> 23

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 23

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala

20 25 30

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser

35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly

50 55 60

Ala Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly

65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu

85 90 95

Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala

100 105 110

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe

130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys

145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala

165 170 175

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys

180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
225 230 235

<210> 24  
<211> 241  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
polypeptide"  
<400> 24

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

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

Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser  
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Arg Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu  
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn  
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Leu Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr  
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile  
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly  
115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile  
130 135 140



Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val  
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys  
165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu  
180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu  
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr  
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu  
225 230 235 240

Cys

<210> 25

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 25

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val  
20 25 30

Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser  
35 40 45

Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly  
50 55 60

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

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu  
85 90 95  
Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly  
100 105 110  
Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
115 120 125  
  
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe  
130 135 140  
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys  
145 150 155 160  
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala  
165 170 175  
Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys  
180 185 190  
  
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro  
195 200 205  
Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu  
210 215 220  
Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
225 230 235  
<210> 26  
<211> 236  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
polypeptide"  
<400> 26  
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15  
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Gly Ile Arg Lys Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60  
  
 Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln  
 100 105 110  
 Tyr Asn Ser Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 115 120 125  
  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190  
  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235  
 <210> 27  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 27

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
                   85                    90                    95  
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
                   100                    105                    110  
 Gly Asn Ser Leu Cys Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                   115                    120                    125

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

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
                   195                    200                    205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                   210                    215                    220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225	230	235
<210> 28		
<211> 235		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 28		
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro		
1 5 10 15		
Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser		
20 25 30		
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser		
35 40 45		
Val Ser Ser Gly Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
50 55 60		
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro		
65 70 75 80		
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
85 90 95		
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr		
100 105 110		
Gly Asn Ser Leu Ser Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
115 120 125		
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
130 135 140		
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
145 150 155 160		
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
165 170 175		
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		

180 185 190  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235  
 <210> 29  
 <211> 478  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
  
 <400> 29  
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly  
 20 25 30  
 Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45  
 Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
 50 55 60  
  
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys  
 65 70 75 80  
 Tyr Ser Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95  
 Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110  
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser  
 115 120 125

Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr Tyr Gly Met Ala Val Trp Gly Gln  
130 135 140

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
145 150 155 160

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
165 170 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
180 185 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
195 200 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
210 215 220

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
225 230 235 240

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val  
245 250 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
290 295 300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
325 330 335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
355 360 365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro



[illegible]

Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg  
 85 90 95  
 Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr  
 100 105 110  
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser  
 115 120 125  
 Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 130 135 140  
  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 145 150 155 160  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala  
 165 170 175  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 180 185 190  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 195 200 205  
  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 210 215 220  
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
 225 230 235 240  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys  
 245 250 255  
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 260 265 270  
  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 290 295 300  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

325 330 335  
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
340 345 350  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
355 360 365  
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
370 375 380  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
405 410 415  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
420 425 430  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
435 440 445  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470 475

<210> 31

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 31

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15  
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly  
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Glu Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45  
 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
 50 55 60  
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95  
  
 Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110  
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Gln Arg Glu Val Gly Pro Tyr  
 115 120 125  
 Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
 130 135 140  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 145 150 155 160  
  
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 165 170 175  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 180 185 190  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 195 200 205  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 210 215 220  
  
 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val  
 245 250 255  
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
 260 265 270  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275                                      280                                      285  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 290                                      295                                      300  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 305                                      310                                      315                                      320  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
 325                                      330                                      335  
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 340                                      345                                      350  
  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 355                                      360                                      365  
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 370                                      375                                      380  
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405                                      410                                      415  
  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 420                                      425                                      430  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435                                      440                                      445  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450                                      455                                      460  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465                                      470                                      475

<210> 32

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 32

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

65 70 75 80

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr

85 90 95

Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu

115 120 125

Arg Gly Val Phe Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

130 135 140

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

145 150 155 160

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

165 170 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

180 185 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

195 200 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

210 215 220

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

225                      230                      235                      240  
  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val  
                                  245                      250                      255  
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe  
                                  260                      265                      270  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
                                  275                      280                      285  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
                                  290                      295                      300  
  
  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val  
                                  325                      330                      335  
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
                                  340                      345                      350  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
                                  355                      360                      365  
  
  
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
                                  370                      375                      380  
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 385                      390                      395                      400  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
                                  405                      410                      415  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
                                  420                      425                      430  
  
  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
                                  435                      440                      445  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
                                  450                      455                      460  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465                      470                      475



<210> 33

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 33

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu

65 70 75 80

Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser

115 120 125

Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

130 135 140

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

145 150 155 160

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

165 170 175

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp



Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435

440

445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

450

455

460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465

470

475

<210> 34

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 34

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20

25

30

Leu Val Lys Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly

35

40

45

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly

50

55

60

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Phe Ile Arg Ser Arg Ala Tyr Gly Gly

65

70

75

80

Thr Pro Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

85

90

95

Asp Asp Ser Lys Thr Ile Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr

100

105

110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Arg Gly Ile Ala Ala

115

120

125

Arg Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130					135					140									
Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser				
145					150					155					160				
Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe				
165					170					175									
Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly				
180					185					190									
Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu				
195					200					205									
Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr				
210					215					220									
Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr				
225					230					235					240				
Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro				
245					250					255									
Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr				
260					265					270									
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val				
275					280					285									
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val				
290					295					300									
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser				
305					310					315					320				
Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu				
325					330					335									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala				
340					345					350									
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro				
355					360					365									
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln				
370					375					380									

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
405 410 415

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 35

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 35

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly  
20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly  
65 70 75 80

Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg  
85 90 95

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala

100 105 110  
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser  
 115 120 125  
 Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly  
 130 135 140  
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 145 150 155 160  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

165 170 175  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 180 185 190  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 195 200 205  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 210 215 220  
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

225 230 235 240  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys  
 245 250 255  
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 260 265 270  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 275 280 285  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
 325 330 335  
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

340 345 350  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365  
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

370 375 380  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

385 390 395 400  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

405 410 415  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

420 425 430  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

435 440 445  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

450 455 460  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 36

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 36

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu

20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45



Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
  
 50 55 60  
 Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 65 70 75 80  
 Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr  
 85 90 95  
 Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp  
 100 105 110  
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Ala Gly  
  
 115 120 125  
 Leu Tyr Ser His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 130 135 140  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 145 150 155 160  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 165 170 175  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
  
 180 185 190  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 195 200 205  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn  
 210 215 220  
 Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 225 230 235 240  
 Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro  
  
 245 250 255  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 260 265 270  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 275 280 285  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

290 295 300  
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

305 310 315 320  
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

325 330 335  
Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

340 345 350  
Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

355 360 365  
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

370 375 380  
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

385 390 395 400  
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

405 410 415  
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

420 425 430  
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

435 440 445  
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

450 455 460  
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 37

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 37

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

65                    70                    75                    80  
Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg  
                  85                    90                    95  
Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr  
                  100                    105                    110  
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser  
                  115                    120                    125  
Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

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

195                    200                    205  
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
210                    215                    220  
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
225                    230                    235                    240  
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

245 250 255  
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270  
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285  
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300  
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

325 330 335  
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

340 345 350  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365  
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

370 375 380  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

385 390 395 400  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

405 410 415  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

420 425 430  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

435 440 445  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

450 455 460  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 38

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 38

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Gly Asn Ala Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly

65 70 75 80

Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

85 90 95

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr

100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser

115 120 125

Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

130 135 140

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

165 170 175

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

180 185 190

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

195 200 205

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

210 215 220

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

225 230 235 240

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

245 250 255

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

325 330 335

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

370 375 380

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser

420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

435 440 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

450					455					460					
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
465					470					475					
<210> 39															
<211> 478															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															
<220><221> source															
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"															
<400> 39															
Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Trp	
1		5			10					15					
Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly
20				25					30						
Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly
35			40					45							
Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly
50		55					60								
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys
65		70			75					80					
Tyr	Ser	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn
85				90					95						
Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
100				105					110						
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Arg	Leu	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Ser
115			120					125							
Ser	Gly	Tyr	Tyr	His	Tyr	Lys	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Ala	Val	Trp	Gly	Gln
130		135					140								
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
145		150			155					160					



Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

165 170 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

180 185 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

195 200 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

210 215 220

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

225 230 235 240

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val

245 250 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

290 295 300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val

325 330 335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

355 360 365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370 375 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

405 410 415  
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp

420 425 430  
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

435 440 445  
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

450 455 460  
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 40

<211> 479

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 40

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Arg

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro

115 120 125

Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

130 135 140

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

145 150 155 160

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala

165 170 175

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

180 185 190

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

195 200 205

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

210 215 220

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His

225 230 235 240

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys

245 250 255

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

325 330 335

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

355 360 365  
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

370 375 380  
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
385 390 395 400  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
405 410 415  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
420 425 430  
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

435 440 445  
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
450 455 460  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470 475

<210> 41

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 41

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Lys

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly

115 120 125

Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

130 135 140

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

145 150 155 160

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

165 170 175

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

180 185 190

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

195 200 205

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe

210 215 220

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

225 230 235 240

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro

245 250 255

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305                      310                      315                      320  
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val

                    325                      330                      335  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

                    340                      345                      350  
Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly

                    355                      360                      365  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

                    370                      375                      380  
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

385                      390                      395                      400  
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

                    405                      410                      415  
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

                    420                      425                      430  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

                    435                      440                      445  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

                    450                      455                      460  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465                      470

<210> 42

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 42

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1                      5                      10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 43

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 44

Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
peptide"

<400> 45

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr

1 5 10

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"



<400> 49

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 50

Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 51

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 52

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 53

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 53  
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Val Tyr His Leu Val  
 1 5 10

<210> 54  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 54  
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

<210> 55  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 55  
 Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

<210> 56  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 56

Met Gln Ser Phe Pro Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 59

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 60

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 61

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 62

<211>

> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 62

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1 5 10

<210> 63

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 63  
 Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
 1 5

<210> 64  
 <211> 11

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 64  
 Ala Ala Arg Asp Glu Ser Leu Asn Gly Val Val  
 1 5 10

<210> 65  
 <211> 16

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 65  
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Arg Asn Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

<210> 66  
 <211> 11

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 66

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Lys Asp Leu Gly

1                    5                    10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 67

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1                    5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Leu Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Trp Thr

1                    5

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 70

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 70

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 71

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Cys Arg

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 72

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Ser Arg

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 73

Ser Phe Gly Met His

1 5

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 74

Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 75

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 75

Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Met Ala Val

20



<210> 76  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 76  
 Asn Ala Trp Met Ser  
 1 5

<210> 77  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 77  
 Arg Ile Lys Ser Thr Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro  
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 78  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 78  
 Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr  
 1 5 10 15

Gly Met Asp Val  
 20

<210> 79  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 79  
 Ser Tyr Ala Met Ser  
 1 5  
 <210> 80  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 80  
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 81  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <400> 81  
 Asp Gln Arg Glu Val Gly Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr  
 1 5 10 15  
 Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 82

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 83

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 84

Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu Arg Gly Val Phe Pro Pro Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 85

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 86

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 87

Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 89

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Phe Ile Arg Ser Arg Ala Tyr Gly Gly Thr Pro Glu Tyr Ala Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 90

Gly Arg Gly Ile Ala Ala Arg Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 91

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 92

Asp Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 93

Trp Ile Ser Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 94

Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Ala Gly Leu Tyr Ser His Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 95

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 95

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 96

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 96

Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr  
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Ala Val  
20

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 97

Thr Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 98

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 99

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"



<400> 99

Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 102

Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Lys"

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with respect to that in the annotation for said position"

<400> 103

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<

210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gly"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 104

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Phe"

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(6)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<400> 105

Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 106

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Cys"

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 106

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Ser Arg

1                      5

<210> 107

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Asn" or "Lys"

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(8)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /replace="Asp"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
 respect to that in the annotation for said position"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /replace="Gly"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
 respect to that in the annotation for said position"  
 <400> 107  
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly Tyr Leu Thr

1                    5                    10  
 <210> 108  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Ala"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
 respect to that in the annotation for said position"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Leu"

```

<220><221>
> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Gln"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ser"
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(7)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"
<400> 108
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1           5
<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Leu"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Asn"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Thr"

```

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Tyr" or "Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Trp" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(9)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<400> 109

Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu Cys Arg

1                      5

<210> 110

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ala"

<220><221> misc\_feature

<222> (10)..(10)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

```

<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Lys"
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="Thr"
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"

<400> 110
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Arg Asn Tyr Leu Tyr
1           5           10           15
<210> 111
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Lys"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /replace="Asp" or "Ala"
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with

```



respect to those in the annotations for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Arg" or "Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc\_feature

<222> (12)..(13)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> misc\_feature

<222> (16)..(16)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 111

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Phe Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1                    5                    10                    15

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

```

<223> /replace="Val"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Phe"
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"

<400> 112
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1           5
<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Pro"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Leu"

```

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(6)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Leu"

<220><221> misc\_feature

<222> (8)..(8)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 113

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser"

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 114

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 115

<211> 13

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> /replace="Ser"
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Thr"
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<220><221> VARIANT
<222>
        (13)..(13)
<223> /replace="Asn" or "Tyr"
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to those in the annotation for said position"
<400> 115
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser
1           5           10
<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)
<223> /replace="Thr" or "Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Ser"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
      respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Gln"
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
      respect to that in the annotation for said position"

<400> 116
Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
1           5

<210> 117
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(2)
<223> /replace="Ala"

```

<220><221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /replace="Arg"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(3)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Asp"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(6)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace="Asn"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (9)..(9)  
 <223> /replace="Gly"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8)..(9)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"

<400> 117  
 Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val

1                      5                      10

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gln"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Asp"

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(4)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /replace="Phe"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (11)..(11)  
 <223> /replace="Thr"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /replace="Ala"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (13)..(13)  
 <223> /replace="Asn" or "Tyr"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6)..(13)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"  
 <400> 118  
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser

1                    5                    10  
 <210> 119  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Gly" or "Thr" or "Arg"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (2)..(2)  
 <223> /replace="Lys" or "Ser"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(2)



<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Asn" or "Gln"

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to those in the annotations for said position"

<400> 119

Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1                      5

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Asn" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ser" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Arg"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(3)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Asp"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /replace="Val"  
  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (8)..(8)  
 <223> /replace="Tyr" or "Asn"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (9)..(9)  
 <223> /replace="His" or "Gly"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /replace="Leu"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5)..(10)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"  
 <400> 120  
 Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu Ser Ala Val Val  
 1                      5                      10  
 <210> 121  
 <211> 5  
 <212>  
 PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)

```

<223> /replace="Asp"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<400> 121
Gly Tyr Tyr Met His
1           5
<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ser"
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<
400> 122
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1           5           10           15
Gly

```

```

<210> 123
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(2)
<223> /replace="Gly"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Gly"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (7)..(7)
<223> /replace="Ala"
<220><221> VARIANT
<222> (8)..(9)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(9)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"

```

<220><221> VARIANT  
 <222> (11)..(11)  
  
 <223> /replace="Leu"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (12)..(12)  
 <223> /replace="Tyr"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (13)..(13)  
 <223> /replace="Ser"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (14)..(14)  
 <223> /replace="His"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11)..(14)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (17)..(17)  
 <223> /replace=" "  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17)..(17)  
 <223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
  
 respect to that in the annotation for said position"  
 <400> 123  
 Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu Arg Gly Val Phe Pro Pro Tyr Tyr  
 1                    5                    10                    15  
 Tyr Gly Met Asp Val  
                     20  
 <210> 124  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ala"

<220><221> misc\_feature

<222> (14)..(14)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with respect to that in the annotation for said position"

<400> 124

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro

1                      5                      10                      15

Val Lys Gly

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ser"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ala"

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<

223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ser"

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<400> 125

Thr Tyr Ser Met Asn

1 5

<210> 126

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ala"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Gly"

<220><221> misc\_feature

<222> (4)..(4)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> /replace="Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Thr"

<220><221> misc\_feature

<222> (6)..(9)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<400> 126

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 127

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<220><221> VARIANT



```

<222> (1)..(1)
<223> /replace="Asp"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Gln"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Arg"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Glu"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Val"
<220><221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /replace="Gly"
<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Gly"
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with

```

respect to those in the annotations for said positions"

<400> 127

Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

Tyr Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> misc\_feature

<222> (2)..(2)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with

respect to that in the annotation for said position"

<400> 128

Ser Phe Gly Met His

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Tyr"

```

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<
220><221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /replace="His"
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with
        respect to that in the annotation for said position"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Ala"
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"

<400> 129
Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val Lys
1           5           10           15
Gly

<210> 130
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

```

<220><221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /replace="Glu"  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1)  
 <223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
 respect to that in the annotation for said position"

<220><221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> /replace="Lys"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (4)..(4)  
 <223> /replace="Arg"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Val "  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Thr "  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /replace="Met "  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (3)..(7)  
 <223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
 respect to those in the annotations for said positions"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (9)..(9)

<223> /replace="Thr "  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (10)..(10)  
 <223> /replace="Leu"  
 <220><221> misc\_feature

```

<222> (9)..(10)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
      respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /replace=" "
<220><221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="Phe"
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
      respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="Asp"
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
      respect to those in the annotations for said positions"
<400> 130
Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr Lys Tyr
1           5           10           15

Tyr Gly Met Ala Val
           20
<210> 131
<211> 5

```

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /replace="Ser"
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /replace="Tyr" or "Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /replace="Ala" or "Gly"
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(3)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with

        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="His"
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with

        respect to that in the annotation for said position"
<400> 131
Asn Ala Trp Met Ser
1             5
<210> 132
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ala" or "Val"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with  
respect to those in the annotations for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ser" or "Trp"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Gly" or "Phe" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace=" "

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Ser"

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(7)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Arg" or "Ile" or "Asn" or "His"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ala" or "Val"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Ser"

<220><221> misc\_feature

<222> (9)..(16)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<400> 132

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 133

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Ala" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Gln" or "Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Arg" or "Leu" or "Gly" or "Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Glu" or "Asn" or "Ile" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Val" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Gly" or "Tyr" or "Ala" or "Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Pro" or "Asp" or "Ala" or "Met"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Tyr" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Ser" or "Thr" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Gly" or "Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

```

<223> /replace="Gly" or "Leu" or "Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Tyr" or " "
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="His"
<220><221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /replace="Asp" or " "
<220><221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="Lys" or "Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (16)..(17)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with

        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="Ala"
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with

        respect to those in the annotations for said positions"
<400> 133
Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Trp Tyr Tyr Tyr Tyr
1           5           10           15

```

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gly" or "Asp" or "Ser" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Phe" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Tyr" or "Ala" or "Gly"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Leu"

<220><221>

VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="His"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(5)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for said positions"

<400> 134

Asn Ala Trp Met Ser

1 5

<210> 135

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Trp" or "Ala" or "Val" or "Ser" or "Phe"

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference with respect to those in the annotations for said position"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Asn" or "Ser" or "Trp" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Pro" or "Gly" or "Phe" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr" or "Arg" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ala" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Asn" or "His" or "Ser" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Gly" or "Arg" or "Ile" or "Asn" or "His" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> /replace="Lys" or "Arg" or "Pro"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Asn" or "Tyr" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Ala" or "Val"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Gln" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Lys" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> /replace="Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> /replace="Gln"

<220><221> misc\_feature

<222> (3)..(18)

<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with  
respect to those in the annotations for said positions"

<400> 135

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro

1

5

10

15

Val Lys Gly

<210> 136

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Gly" or "Ala" or "Glu"

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Gly" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Met" or "Tyr" or "Arg" or "Leu" or "Gly" or "Lys"

<

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ser" or "Glu" or "Asn" or "Ile" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Ile" or "Gly" or "Val" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ile" or "Tyr" or "Gly" or "Ala" or "Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Met" or "Ala" or "Pro" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Leu" or "Tyr" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> /replace="Arg" or "Ser" or "Thr" or " "

```

<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /replace="Gly" or "Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (11)..(11)
<223> /replace="Val" or "Leu" or "Gly" or "Tyr"
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /replace="Tyr" or "Trp" or " "
<220><221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /replace="Pro" or "Ser" or "His"
<220><221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /replace="Pro" or "Asp" or "His" or " "
<220><221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /replace="Lys" or "Phe"
<220><221> VARIANT
<222> (16)..(17)

<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with
        respect to those in the annotations for said positions"
<220><221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /replace="Leu"
<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /replace="Ala"
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> /note="Residues given in the sequence have no preference with

```

respect to those in the annotations for said positions"

<400> 136

Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Phe Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 137

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 137

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu

85 90 95

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 138

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 138

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Phe Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 139

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Trp

85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 140

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

Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Phe Tyr Ala

20 25 30  
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Phe Tyr

35 40 45  
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60  
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80  
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Val Tyr His

85 90 95  
Leu Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 141

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 141

Asp Ile Ile Leu Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ala Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser

85 90 95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 142

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 142

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu

85 90 95  
 Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 143

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 143

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

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

85 90 95  
 Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105 110

<210> 144

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 144

Asp Ile Ile Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Glu Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser

85 90 95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 145

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 145

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu

85 90 95

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 146

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 146

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Leu Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95  
 Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110  
 <210> 147  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 147  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
 20 25 30  
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Thr Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly 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 Asp Phe Tyr Cys Ala Ala Arg Asp Glu Ser Leu

85 90 95  
 Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110  
 <210> 148  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"  
 <400> 148

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30  
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95  
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 149

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 149

Asp Ile Thr Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30  
Asp Gly Arg Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Leu Pro  
50 55 60

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



Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser

85

90

95

Phe Pro Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 150

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 150

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1

5

10

15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20

25

30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65

70

75

80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Arg Leu

85

90

95

Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

110

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 151

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Lys Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 152

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 152

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly

20 25 30

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65                                70                                75                                80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu

                              85                                90                                95  
 Cys Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                               100                                105

<210> 153

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                               polypeptide"

<400> 153

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                                5                                10                                15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gly

                              20                                25                                30  
 Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                               35                                40                                45  
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                               50                                55                                60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65                                70                                75                                80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Leu

                              85                                90                                95  
 Ser Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                               100                                105

<210> 154

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 154

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Asp Ser

20 25 30

Ser Asn Asn Asp Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 155

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 156

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 156

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

His Asp Ala Ser Pro Arg Thr Ala Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Tyr Trp Thr Pro  
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 157

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 157

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asn Tyr Cys Cys Gly Thr Trp Asp Ile Gly Leu

85 90 95

Ser Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 158

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr  
 100 105 110  
 Lys Tyr Tyr Gly Met Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
 115 120 125

Ser Ser  
 130

<210> 159

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 159

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

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr  
100 105 110  
Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 160

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 160

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

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

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

Ala Lys Asp Gln Arg Glu Val Gly Pro Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp

100

105

110



Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
115 120 125

Ser Ser

130

<210> 161

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 161

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu Arg Gly Val Phe Pro Pro  
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
115 120 125

Ser Ser

130

<210> 162

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 162

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser His Glu Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Lys Arg Val Thr Met Ser Thr Leu Tyr Tyr Tyr Phe

100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 163

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 163

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg

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

100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 164

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Thr Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65                      70                      75                      80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

[illegible]

130

<210> 165

&lt;211&gt; 127

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 165

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

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Val	Arg	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Ala	Gly	Leu	Tyr	Ser	His	Tyr	Tyr
				100					105				110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	

115	120	125
<210> 166		
<211> 131		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"		
<400> 166		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Ala		
	20	25
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40
		45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala		
50	55	60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr		
65	70	75
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr		
	85	90
		95
Phe Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr		
	100	105
		110
Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
	115	120
		125
Val Ser Ser		
130		

<210> 167  
<211> 131  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Ala

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr

100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 168

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr His Tyr  
 100 105 110  
 Lys Tyr Tyr Gly Leu Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
 115 120 125

Ser Ser

130

<210> 169

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 169

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr  
 20 25 30  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                      90                      95  
 Ala Arg Glu Gly Val Ser Gly Ser Ser Pro Tyr Ser Ile Ser Trp Tyr

                         100                      105                      110  
 Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
                          115                      120                      125  
 Val Ser Ser

130

<210> 170

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                          35                      40                      45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                          50                      55                      60

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

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

Ala Arg Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly  
                          100                      105                      110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser



115 120 125

<210> 171

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Trp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 172

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 172

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Asp Val Val Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 173

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe

50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asn Glu Tyr Ser Ser Ala Trp Pro Leu Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 174

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 174

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
 20 25 30

Gly Val Gly Val Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Thr Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 Val Leu Arg Met Thr Asn Met Asp Pro Leu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe  
 85 90 95

Cys Ala His Arg Pro Gly Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 175

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 175

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagatttag caacttatta ctgtctacag tataatatit acccgtggac gttcgccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 176

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 176

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aaggatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgct gatctatgga gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatagtt tcccgtggac gttcgccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 177

<211> 359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 177

aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagtc tggggcctca gtgaaggtct	60
cctgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat gcactgggtg cgacaggccc	120
ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctaa cagtgggtggc acaaactatg	180
tacagaagtt tcagggcagg gtcacatga ccagggcac gtccatcagc acagcctaca	240
tggagctgag caggctgaga tctgacgaca cgcccggtga ttactgtgcg agaaatgagt	300
atagcagtgc ctggcccttg gggatttggg gccagggaac cctggtcacc gtctctagt	359

<210> 178

<211

> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 178

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggcttagtca gagcctcctg catagttttg ggtacaacta ttggtattgg	120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc	180
tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggtcaggga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcca	300

ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaa	336
---	-----

<210> 179

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 179

gatattatac tggcccagac tccactttct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60  
atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cacagtgtg gaaagaccta ttgtattgg 120  
tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtct caaccggttc 180  
tctggagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agccgggtgg aggtctagga tgttgggatt tattactgca tgcaaagttt tccgcttccg 300  
ctcactttcg gcggaggac caagtgagg atcaaa 336

<210> 180

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 180

gatattattc tgaccagac tccactttct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60  
atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cacagtgtg gaaagaccta ttgtattgg 120  
tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtct caaccggttc 180

tctggagagc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240  
agccgggtgg aggtctagga tgttgggact tattattgca tgcaaagttt tccgcttccg 300  
ctcactttcg gcggaggac caagtgagg atcaaa 336

<210> 181

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 181

gatattacac tgaccagac tccactttct ctgtccgtct cccctggaca gccggcctcc 60  
atctcctgca agtctagtca gagcctcctg cacagtgtg gaaggaccta tctgtattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtgc caaccggttc 180  
tctggactgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agccgggtgg aggcctgagga tggtgggatt tattactgca tgcaaagttt tccgcttccg 300  
ctcacttttcg gcggaggagac caaggtggag atcaaa 336

<210> 182  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 182

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcggctact taacctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcactgtg caggtttggc 300  
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 183  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 183

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcggctact taacctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcactgag caggtttggc 300  
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 184  
<211>  
> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 184

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgta gggccagtc gagtggtcgc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct	120
ggccaggctc ccaggtcct cattcatgat gcatcccca ggaccgtgg tatccagcc	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcaacag cctgcagtct	240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataattact ggactccgat caccttcggc	300

caaggacac gactggagat taaa	324
---------------------------	-----

<210> 185

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 185

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gactatttta gacagctcca acaatgataa ctacttagct	120
tgttaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctaccgg	180
gaatccgggg tccttgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240

atcagcagcc tgcaggtga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttataatact	300
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagt gatatcaaa	339

<210> 186

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"



<400> 186

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgaggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gccgcctgag tgctgtggtt	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 187

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 187

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc	120

ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcaaccaccc tgggcatcac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gccgcctgag tgctgtggtt	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 188

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 188

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
---	----

tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagttc	120
ccaggaacag cccccaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240  
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gccgcctgag tgctgtggtt 300  
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 189

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 189

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc 120  
ccaggaacag cccccaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180  
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240  
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gccgcctgag tgctgtggtt 300  
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 190

<211

> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 190

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcaatg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
tcctgtcttg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc 120  
ccaggaacag cccccaact cctcatTTat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180  
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240  
actggggacg aggccaatta ctgtgcgga acatgggata tcggcctgag tgtttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaaact gaccgtccta 330

<210> 191

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 191

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc	60
tcttgttctg gaagcagttc caatatcgga agtaatactg tgaactggta ccagcagctc	120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataatc agcggccctc aggggtccct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggactccag	240

tctgaggatg aggctgattt ttactgtgca gcgcgggatg agagcctgaa tgggttggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 192

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 192

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag agtcaccatc	60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcggc agtaattatg tatactggta ccagcagctc	120
ccaggagcgg cccccaaact cctcatcttt aggaataatc agcggccctc aggggtccct	180

gaccgttct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg	240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta	330

<210> 193

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 193

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag agtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggc agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggagcgg cccccaaact cctcatcttt aggagtaatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 194

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 194

cagtctgtgc tgactcagtc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag agtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcggc agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggagcgg cccccaaact cctcatcttt aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tgaccatcag tgggtccgg 240

tccgaggatg aggctgacta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 195

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 195

tcttctgagc tgactcagga ccctactgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaaaatc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaagtttt tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggccccctg tacttgtctt ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga 180  
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240  
 gatgaggctg actattattg taattcccgg gacagcagtg ttaccatct ggtactcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 196

<211

> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 196

caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60  
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tgcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaactat 180  
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcacatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagagatcaa 300

atgagtatta ttatgcttcg gggagttttt ccccttact attacggtat ggacgtctgg 360  
 ggccaaggga ccacggtcac cgtctctagt 390

<210> 197

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 197

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60  
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc gactactata tgtactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcccta atagtgggtg cacaactat 180

gcccagaagt ttcagggcag ggtcacatg accagggaca cgtctatcag cacagcctac 240  
 atggagctga gtaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagaggagga 300

tatagtggct acgttgggct ctactccac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360  
accacggtca ccgtctctag t 381  
<210> 198  
<211> 354  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 198  
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
  
tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc gcctactatt tacactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctc acagtgggtg cacaaactat 180  
gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt tctactgtgc gagaggaagg 300  
cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc tagt 354  
<210> 199  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
polynucleotide"  
<400> 199  
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagttacc 60  
attacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataacactt acccgctcac tttcggcgga 300  
gggaccaagg tggagatcaa g 321  
<210> 200  
<211>  
> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 200

gaggtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc cctcagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcggc aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca	180
gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg	240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatct ctgtaccaca	300

gatcggaccg ggtatagcat cagctggctc agttactact actactacgg tatggacgtc	360
tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agt	393

<210> 201

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 201

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca	180

gactacactg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg	240
ctgtatctgc aaatgaatag cctgaaagcc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca	300
gatcggaccg ggtatagcat cagctggctc agttactact actactacgg tatggacgtc	360
tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agt	393

<210> 202

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 202

gaggtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcggc aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180

gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300

gatcggaccg ggtatagcat cagctgggtc agttactact actactacgg tatggacgtc 360

tggggccaag ggaccacggc caccgtctct agt 393

<210> 203

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 203

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca caactgatgg tgggacaaca 180

gactacgctg caccctgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300

gatcggaccg gatatagcat cagctgggtc agttactact actactacgg tatggacgtc 360

tggggccaag ggaccacggc caccgtctct agt 393

<210> 204

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"



<400> 204

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggata caccttcagt acctatagca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta cagatattac	180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240

ctgcaaatga gtagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg	300
gtgtctggca gttcgccgta tagcatcagc tggtagact actattacgg tatggacgtc	360
tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agt	393

<210> 205

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 205

gaggtgcagc tattggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggagtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctgggtt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtcg cacatactac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcaa	300
agggaggtag ggccgtatag cagtggctgg tacgactact actacggtat ggacgtctgg	360
ggccaaggga ccacggtcac cgtctctagt	390

<210> 206

<211> 387

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
polynucleotide"

<400> 206

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
--	----

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt attcatatg atggaagtca tgaatcctat 180  
gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca tttcaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt atttctgtgc gagagagagg 300  
aaacgggtta cgatgtctac cttatattac tacttctact acggtatgga cgtctggggc 360  
caagggacca cggtcaccgt ctctagt 387

<210> 207

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 207

caggtgcagc tgggtgaatc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt cgcaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt atatcattg atggaagtat taagtattct 180  
gtagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attcaaagaa cacgctgttt 240  
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300

ctcaattact atgatatagc tgggttattat cactacaaat actacggtat ggccgtctgg 360  
ggccaaggga ccacggtcac cgtctctagt 390

<210> 208

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 208

caggtgcagc tgggtgaatc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcattgggt cgcaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt atatcattg atggaagtat taagtactct 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attcaaagaa cacgctgttt 240  
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300  
ctcaattact atgatatag taggttattat cactacaaat actacggtct gcccgctcgg 360  
ggccaaggga ccacggtcac cgtctctagt 390

<210> 209

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 209

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg gataggtttc attagaagca gagcttatgg tgggacacca 180  
gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaaccatc 240  
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatct ctgtgctaga 300  
ggacggggta ttgcagctcg ttgggactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctct 360  
agt 363

<210> 210

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 210

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagata aatccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcgggg 300

ggtatagcag cagctggcct ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaaggacc 360

acggtcaccg tctctagt 378

<210> 211

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 211

caggtgcagt tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

agctgcgctg tctatggtgg gtccttcggt ggttactact ggagctggat cgcagagccc 120

ccaggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaggcac caagtacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt tctgtgcgag aggcgatgta 300

gtaggtttct ttgactattg gggccaggga accctggtca ccgtctctag t 351

<210> 212

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 212

cagatcacct taaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctactcagc actagtgggtg tgggtgtggc ctggatccgt 120

cagcccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggactga tgataagcgc 180

tacagtccat ctctgaagag caggtcacc atcaccaagg acacctcaa gaaccaggtg 240

gtccttagaa tgaccaacat ggaccctttg gacacagcca cttatttctg tgcacacaga 300

ccagggggct ggttcgaccc ctggggccag ggaacctgg tcaccgtctc tagt 354

<210> 213

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 213

Gly Gly Gly Gly Gly Val Asp Gly Gly Gly Gly Gly Val

1 5 10

<210> 214

<211> 148

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 214

Met Ala Pro Gly Leu Arg Gly Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu

1 5 10 15

Leu Ala His His Leu Phe Met Val Thr Ala Cys Arg Asp Pro Asp Tyr

20 25 30

Gly Thr Leu Ile Gln Glu Leu Cys Leu Ser Arg Phe Lys Glu Asp Met

35 40 45

Glu Thr Ile Gly Lys Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Lys Thr Ile Gly

50 55 60

Ser Tyr Gly Glu Leu Thr His Cys Thr Lys Leu Val Ala Asn Lys Ile

65 70 75 80

Gly Cys Phe Trp Pro Asn Pro Glu Val Asp Lys Phe Phe Ile Ala Val

85 90 95

His His Arg Tyr Phe Ser Lys Cys Pro Val Ser Gly Arg Ala Leu Arg

100 105 110

Asp Pro Pro Asn Ser Ile Leu Cys Pro Phe Ile Val Leu Pro Ile Thr

115 120 125

Val Thr Leu Leu Met Thr Ala Leu Val Val Trp Arg Ser Lys Arg Thr

130 135 140

Glu Gly Ile Val

145

<210> 215

<211> 148

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 215

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Gln Arg Gly Leu Trp Leu Leu

1 5 10 15

Leu Ala His His Leu Phe Met Ala Thr Ala Cys Gln Glu Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Ala Leu Leu Gln Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val Asp Met

35 40 45

Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Arg Thr Ile Gly

50 55 60

Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu Lys Leu

65 70 75 80

Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val

85 90 95

His Gly His Tyr Phe Arg Ala Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg

100 105 110

Asp Pro Pro Gly Ser Val Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr

115 120 125

Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys His Thr

130 135 140

Glu Gly Ile Val

145

<210> 216

<211> 148

<212> PRT

<213> *Macaca mulatta*

<400> 216

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Gln Arg Gly Leu Trp Leu Leu

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

65                    70                    75                    80  
 Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val  
                   85                    90                    95  
 His Gly His Tyr Phe Arg Ala Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg  
                   100                    105                    110  
 Asp Pro Pro Gly Ser Val Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr  
                   115                    120                    125  
 Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys His Thr

130                    135                    140  
 Glu Gly Ile Val  
 145  
 <210> 217  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide"  
 <400> 217

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Ala His His Leu Phe Met Thr Thr Ala Cys Arg Asp Pro Asp Tyr  
                   20                    25                    30  
 Gly Thr Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val Asp Met

35 40 45  
 Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Arg Thr Ile Arg  
 50 55 60  
 Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu Lys Leu  
 65 70 75 80  
 Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val  
 85 90 95

His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg  
 100 105 110  
 Asp Pro Pro Gly Ser Ile Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr  
 115 120 125  
 Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys Arg Thr  
 130 135 140

Glu Gly Ile Val

145

<210> 218

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 218

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

50 55 60  
 Ser Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Thr Trp His Met Ala Glu Lys Leu



65						70						75						80
Gly	Cys	Phe	Trp	Pro	Asn	Ala	Glu	Val	Asp	Arg	Phe	Phe	Leu	Ala	Val			
					85						90						95	
His	Gly	Arg	Tyr	Phe	Arg	Ser	Cys	Pro	Ile	Ser	Gly	Arg	Ala	Val	Arg			
					100						105						110	
Asp	Pro	Pro	Gly	Ser	Ile	Leu	Tyr	Pro	Phe	Ile	Val	Val	Pro	Ile	Thr			

115                      120                      125  
Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys Arg Thr  
130                      135                      140  
Glu Gly Ile Val

145

<210> 219

&lt;211&gt; 148

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 219

Met Ala Arg Ala Leu Cys Arg Leu Pro Arg Arg Gly Leu Trp Leu Leu

1                      5                      10                      15

Leu Ala His His Leu Phe Met Thr Thr Ala Cys Gln Glu Ala Asn Tyr

20 25 30

Gly Ala Leu Leu Arg Glu Leu Cys Leu Thr Gln Phe Gln Val Asp Met

35                      40                      45

Glu Ala Val Gly Glu Thr Leu Trp Cys Asp Trp Gly Arg Thr Ile Arg

50                      55                      60

Ser Tyr Gly Glu Leu Thr His Cys Thr Lys Leu Val Ala Asn Lys Leu

65                      70                      75                      80

Gly Cys Phe Trp Pro Asn Ala Glu Val Asp Arg Phe Phe Leu Ala Val

85                      90                      95

His Gly Arg Tyr Phe Arg Ser Cys Pro Ile Ser Gly Arg Ala Val Arg

100 105 110  
 Asp Pro Pro Gly Ser Ile Leu Tyr Pro Phe Ile Val Val Pro Ile Thr  
 115 120 125  
 Val Thr Leu Leu Val Thr Ala Leu Val Val Trp Gln Ser Lys Arg Thr  
 130 135 140

Glu Gly Ile Val

145

<210> 220

<211> 464

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 220

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

50 55 60  
 Cys Asn Arg Thr Trp Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Thr Glu Ser Met Gln Tyr Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp  
 85 90 95  
 Pro Ser Glu Lys Val Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe  
 100 105 110  
 Arg His Pro Asp Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Leu Cys Asn

115 120 125  
 Asn Ser Thr His Glu Lys Val Lys Thr Ala Leu Asn Leu Phe Tyr Leu  
 130 135 140  
 Thr Ile Ile Gly His Gly Leu Ser Ile Ala Ser Leu Ile Ile Ser Leu  
 145 150 155 160

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

405 410 415  
 Arg Ser Ala Ser Tyr Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Val Gln Gly Tyr  
 420 425 430  
 Ser His Asp Cys Pro Thr Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile Gln Asp  
  
 435 440 445  
 Ile Glu Asn Val Ala Leu Lys Pro Glu Lys Met Tyr Asp Leu Val Met  
 450 455 460  
 <210> 221  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> *Macaca fascicularis*  
 <400> 221  
 Met Glu Lys Lys Cys Thr Leu Tyr Phe Leu Val Leu Leu Pro Phe Phe  
 1 5 10 15  
 Met Ile Phe Val Thr Ala Glu Leu Glu Glu Ser Pro Glu Asp Ser Ile  
 20 25 30  
  
 Gln Leu Gly Val Thr Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys  
 35 40 45  
 Tyr Gln Lys Ile Met Gln Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr  
 50 55 60  
 Cys Asn Arg Thr Trp Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asn Val Ala Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Thr Glu Ser Met Gln Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp  
 85 90 95  
  
 Pro Ser Glu Lys Val Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe  
 100 105 110  
 Arg His Pro Ala Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn  
 115 120 125  
 Val Asn Thr His Glu Lys Val Lys Thr Ala Leu Asn Leu Phe Tyr Leu  
 130 135 140  
 Thr Ile Ile Gly His Gly Leu Ser Ile Ala Ser Leu Leu Ile Ser Leu

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

Gln Tyr Lys Ile Gln Phe Gly Asn Ser Phe Ser Asn Ser Glu Ala Leu  
405 410 415

Arg Ser Ala Ser Tyr Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Pro Gly Tyr  
420 425 430

Ser His Asp Cys Pro Ser Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile His Asp  
435 440 445

Ile Glu Asn Val Val Leu Lys Pro Glu Asn Leu Tyr Asn  
450 455 460

<210> 222

<211> 461

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 222

Met Glu Lys Lys Cys Thr Leu Tyr Phe Leu Val Leu Leu Pro Phe Phe  
1 5 10 15

Met Ile Phe Val Thr Ala Glu Leu Glu Glu Ser Pro Glu Asp Ser Ile  
20 25 30

Gln Leu Gly Val Thr Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys  
35 40 45

Tyr Gln Lys Ile Met Gln Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr  
50 55 60

Cys Asn Arg Thr Trp Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asn Val Ala Ala  
65 70 75 80

Gly Thr Glu Ser Met Gln Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp  
85 90 95

Pro Ser Glu Lys Val Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe  
100 105 110

Arg His Pro Ala Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn  
115 120 125

Val Asn Thr His Glu Lys Val Lys Thr Ala Leu Asn Leu Phe Tyr Leu  
130 135 140

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

385	390										395										400																		
Gln Tyr Lys Ile Gln Phe Gly Asn Ser Phe Ser Asn Ser Glu Ala Leu																																							
405										410										415																			
Arg Ser Ala Ser Tyr Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Pro Gly Tyr																																							
420										425										430																			
Ser His Asp Cys Pro Ser Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile His Asp																																							
435										440										445																			
Ile Glu Asn Val Val Leu Lys Pro Glu Asn Leu Tyr Asn																																							
450										455										460																			
<210>																																							
223																																							
<211> 460																																							
<212> PRT																																							
<213> Artificial Sequence																																							
<220><221> source																																							
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																																							
<400> 223																																							
Met Glu Lys Lys Cys Thr Leu Tyr Phe Leu Val Leu Leu Pro Phe Phe																																							
1										5										10										15									
Met Ile Leu Val Thr Ala Glu Ser Glu Glu Gly Ala Asn Gln Thr Asp																																							
20										25										30																			
Leu Gly Val Thr Arg Asn Lys Ile Met Thr Ala Gln Tyr Glu Cys Tyr																																							
35										40										45																			
Gln Lys Ile Met Gln Asp Pro Ile Gln Gln Ala Glu Gly Val Tyr Cys																																							
50										55										60																			
Asn Arg Thr Trp Asp Gly Trp Leu Cys Trp Asn Asp Val Ala Ala Gly																																							
65										70										75										80									
Thr Glu Ser Met Gln Leu Cys Pro Asp Tyr Phe Gln Asp Phe Asp Pro																																							
85										90										95																			
Ser Glu Lys Val Thr Lys Ile Cys Asp Gln Asp Gly Asn Trp Phe Arg																																							
100										105										110																			



His Pro Ala Ser Asn Arg Thr Trp Thr Asn Tyr Thr Gln Cys Asn Val  
 115 120 125  
 Asn Thr His Glu Lys Val Lys Thr Ala Leu Asn Leu Phe Tyr Leu Thr  
 130 135 140  
 Ile Ile Gly His Gly Leu Ser Ile Ala Ser Leu Leu Ile Ser Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Ile Phe Phe Tyr Phe Lys Ser Leu Ser Cys Gln Arg Ile Thr Leu His  
 165 170 175  
  
 Lys Asn Leu Phe Phe Ser Phe Val Cys Asn Ser Val Val Thr Ile Ile  
 180 185 190  
 His Leu Thr Ala Val Ala Asn Asn Gln Ala Leu Val Ala Thr Asn Pro  
 195 200 205  
 Val Ser Cys Lys Val Ser Gln Phe Ile His Leu Tyr Leu Met Gly Cys  
 210 215 220  
 Asn Tyr Phe Trp Met Leu Cys Glu Gly Ile Tyr Leu His Thr Leu Ile  
 225 230 235 240  
  
 Val Val Ala Val Phe Ala Glu Lys Gln His Leu Met Trp Tyr Tyr Phe  
 245 250 255  
 Leu Gly Trp Gly Phe Pro Leu Ile Pro Ala Cys Ile His Ala Ile Ala  
 260 265 270  
 Arg Ser Leu Tyr Tyr Asn Asp Asn Cys Trp Ile Ser Ser Asp Thr His  
 275 280 285  
 Leu Leu Tyr Ile Ile His Gly Pro Ile Cys Ala Ala Leu Leu Val Asn  
 290 295 300  
  
 Leu Phe Phe Leu Leu Asn Ile Val Arg Val Leu Ile Thr Lys Leu Lys  
 305 310 315 320  
 Val Thr His Gln Ala Glu Ser Asn Leu Tyr Met Lys Ala Val Arg Ala  
 325 330 335  
 Thr Leu Ile Leu Val Pro Leu Leu Gly Ile Glu Phe Val Leu Ile Pro  
 340 345 350  
 Trp Arg Pro Glu Gly Lys Ile Ala Glu Glu Val Tyr Asp Tyr Ile Met

355                                      360                                      365  
 His Ile Leu Met His Phe Gln Gly Leu Leu Val Ser Thr Ile Phe Cys  
 370                                      375                                      380  
 Phe Phe Asn Gly Glu Val Gln Ala Ile Leu Arg Arg Asn Trp Asn Gln  
 385                                      390                                      395                                      400  
 Tyr Lys Ile Gln Phe Gly Asn Ser Phe Ser Asn Ser Glu Ala Leu Arg  
 405                                      410                                      415  
 Ser Ala Ser Tyr Thr Val Ser Thr Ile Ser Asp Gly Pro Gly Tyr Ser  
 420                                      425                                      430  
  
 His Asp Cys Pro Ser Glu His Leu Asn Gly Lys Ser Ile His Asp Ile  
 435                                      440                                      445  
 Glu Asn Val Leu Leu Lys Pro Glu Asn Leu Tyr Asn  
 450                                      455                                      460  
 <210> 224  
 <211> 714  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
    polynucleotide"  
 <400> 224  
 atggacatga gggcgccgc tcagctcctg gggtcctgc tgctgtggt gagaggtgcg                      60  
 cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg aggccccagg acagaaggtc                      120  
  
 accatctcct gctctggaag cagctccaac attgggaata attatgtatc ctggtaccag                      180  
 cagctcccag gaacagcccc caaactcctc atttatgaca ataataagcg accctcaggg                      240  
 attcctgacc gattctctgg ctccaagtct ggacagtcag ccacctggg catcaccgga                      300  
 ctccagactg gggacgagge cgattattac tgcggaacat gggatagccg cctgagtgtc                      360  
 gtggttttcg gcggaggag caagctgacc gtccataggtc agcccaaggc caacccact                      420  
 gtactctgt tccgcctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt                      480  
 ctgatcagt attctaccc gggagctgtg acagtgcct ggaaggcaga tggcagcccc                      540  
  
 gtcaaggcgg gattggagac caccaaacc tcacaacaga gcaacaaca gtacgcggcc                      600

agcagctacc tgagcctgac gcccgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714  
<210> 225  
<211> 714  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 225  
atggacatga ggggtcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggt gagaggtgcg 60  
cgctgtcagt ctgtgtgac tcagccacc tcagcgtctg ggacccccgg gcagagagtc 120  
  
accatctctt gttctggaag cagctccaac atcggcagta attatgtata ctggtaccag 180  
cagctcccag gagcggcccc caaactctc atctttagga gtaatcagcg gccctcaggg 240  
gtccctgacc gattctctgg ctccaagtct ggcacctcag cctccctggc catcagtggg 300  
ctccgttccg aggatgagge tgattattac tgtgcagcat gggatgacag cctgagtgg 360  
tgggtgttcg gcggaggag caagctgacc gtccctaggtc agcccaagge caacccact 420  
gtcactctgt tccgcctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480  
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tcaaacaga gcaacaaca gtacgcggcc 600  
agcagctacc tgagcctgac gcccgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714  
<210> 226  
<211> 708  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 226  
atggacatga ggggtcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggt gagaggtgcg 60  
cgctgtgaca tccagatgac ccagctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca ctigccgggc aagtcagggc attagaaatg atttaggctg gtttcagcag 180  
aaaccaggga aagccccctaa ggcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240  
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg 300  
cagcctgaag atttagcaac ttattactgt ctacagtata atatttaccc gtggacgttc 360  
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420  
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480  
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600  
ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660  
cagggcctga gctcgccctg cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 227

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 227

atggacatga ggggtcccg ctagctcctg gggtcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgttctt ctgagctgac tcaggacct actgtgtctg tggccttggg acagacagtc 120

aaaatcacat gccaggaga cagcctcaga agtttttatg caagctggta ccagcagaag 180  
ccaggacagg cccctgtact tgtcttctat ggtaaaaaa accggccctc agggatccca 240  
gaccgattct ctggctccag ctacaggaaac acagcttcct tgaccatcac tggggctcag 300  
gcggaagatg aggtgacta ttattgtaat tcccgggaca gcagtgttta ccatctggta 360  
ctcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact 420  
ctgttcccg cctcctctga ggagctcaa gccacaagg ccacactagt gtgtctgac 480  
agtgacttct accggggagc tgtgacagtg gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag 540

gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 600  
tacctgagcc tgacgccga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 660  
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gccctacag aatgttca 708

<210> 228

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 228

atggacatga ggggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgata ttatactggc ccagactcca cttctctgt cgcaccccc tggacagccg	120
gcctccatct cctgcaagtc tagtcagagc ctctgcaca gtgctggaaa gacctatitg	180
tatttgtacc tgcagaagcc aggccagcct ccacagctcc tgatctatga agtttccaac	240
cggttctctg gagtgccaga taggttcagt ggagcgggt cagggacaga ttccacactg	300
aaaatcagcc ggggtggagc tgaggatgtt gggatttatt actgcatgca aagttttccg	360
cttccgctca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca	420
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg	480
tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc	540
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac	600
agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc	660
tgcaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag	720
tgt	723

<210> 229

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 229

atggacatga ggggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg cggccccagg acagaaggtc	120
accatctcct gctctggaag cagctccaac attgggaata attatgtatc ctggtaccag	180
cagctcccag gaacagcccc caaactcctc atttatgaca ataataagcg accctcaggg	240
attcctgacc gattctctgg ctccaagtct ggacagctca ccacctggg catcaccgga	300

ctccagactg gggacgaggc cgattattac tgcggaacat gggatagccg cctgagtgt 360  
gtggttttcg gcggaggagc caagctgacc gtcttaggtc agcccaaggc caacccact 420  
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480

ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaacaa gtacgcggcc 600  
agcagctacc tgagcctgac gcccagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714

<210> 230

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 230

atggacatga ggggtcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgata ttgtgatgac tcagctccca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120  
gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctctgcata gttttgggta caactatttg 180  
gatttggtacc tgcagaagcc agggcagctc ccacagctcc tgatctatgt gggttcta 240  
cgggcctccg ggggtccctga caggttcagt ggagtgatg caggcacaga ttttactg 300  
aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca agctctacaa 360  
actccattca ctttcggccc tgggacaaa gtggatatca aacgtacggt ggctgcacca 420  
tctgtcttca tcttcccgc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540  
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600  
agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660  
tgcaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa caggggagag 720  
tgt 723

<210> 231

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 231

```
atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgtgata ttattctgac ccagactcca ctttctctgt ccgtcacccc tggacagccg      120
gcctccatct cctgcaagtc tagtcagagc ctctgcaca gtgatggaaa gacctatttg      180
tattggtacc tgcagaagcc cggccagcct ccacagctcc tgatctatga agtttccaac      240
cggttctctg gagagccaga taggttcagt ggcagcgggt caggacaga ttccacactg      300
aaaatcagcc ggggtggaggc tgaggatgtt gggacttatt attgcatgca aagttttccg      360
cttcgcctca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca      420
```

```
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg      480
tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc      540
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac      600
agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacaaa agtctacgcc      660
tgcaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag      720
tgt                                              723
```

<210> 232

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 232

```
atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg cggccccagg acagaaggtc      120
accatctcct gctctggaag cagctccaac attgggaata attatgtatc ctggtaccag      180
cagttcccag gaacagcccc caaactctc atttatgaca ataataagcg accctcaggg      240
attctgacc gattctctgg ctccaagtct ggcacgtcag ccacctggg catcaccgga      300
ctccagactg gggacgaggg cgattattac tgcggaacat gggatagccg cctgagtgt      360
```

gtggtttttcg gcgaggaggac caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc caaccccact 420  
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480  
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaacaa gtacgcggcc 600  
agcagctacc tgagcctgac gcccagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714

<210> 233

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 233

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtcagt ctgtgtgac tcagtcaccc tcagcgtctg ggacccccgg gcagagagtc 120  
accatctctt gttctggaag cagctccaac atcggcagta attatgtata ctggtaccag 180  
cagctcccag gagcggcccc caaactcctc atccttagga ataatcagcg gccctcaggg 240  
gtccctgacc gattctctgg ctccaagtct ggcacctcag cctccctgac catcagtggg 300  
ctccggtccg aggatgagge tgactattat tgtgcagcat gggatgacag cctgagtgg 360

tgggtgttcg gcgaggaggac caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc caaccccact 420  
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480  
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaacaa gtacgcggcc 600  
agcagctacc tgagcctgac gcccagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714

<210> 234

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic



polynucleotide"

<400> 234

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagt ctgtgtgac tcagccaccc tcagcgtctg ggacccccgg gcagagggtc	120
accatctctt gttctggaag cagttccaat atcggaagta atactgtgaa ctggtaccag	180
cagctcccag gaacggcccc caaactcttc atctatacta ataatcagcg gccctcaggg	240
gtccctgacc gattctctgg ctccaagtct ggcacctcag cctccctggc catcagtgga	300
ctccagtctg aggatgagge tgatttttac tgtgcagcgc gggatgagag cctgaatggt	360

gtggtattcg gcggaggac caagctgacc gtccctaggc agcccaaggc caacccact	420
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt	480
ctgatcagt acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc	540
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tcacaacaga gcaacaaca gtacgcggcc	600
agcagctacc tgagcctgac gcccagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag	660
gtcacgcatg aaggagacac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca	714

<210> 235

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 235

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagt ctgtgtgac tcagccaccc tcagcgtctg ggacccccgg gcagagagtc	120
accatctctt gttctggaag cagctccaac atcggcagta attatgtata ctggtaccag	180
cagctcccag gagcggcccc caaactcttc atctttagga ataatcagcg gccctcaggg	240
gtccctgacc gttctctgg ctccaagtct ggcacctcag cctccctggc catcagtggg	300
ctccggtccg aggatgagge tgattattac tgtgcagcat gggatgacag cctgagtgg	360

tgggtgttcg gcggaggac caagctgacc gtccctaggc agcccaaggc caacccact	420
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt	480
ctgatcagt acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc	540
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tcacaacaga gcaacaaca gtacgcggcc	600

agcagctacc tgagcctgac gcccgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714  
<210> 236  
<211> 714  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 236

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtcagt ctgtgtgac tcagccacc tcagcgtctg ggacccccgg gcagagagtc 120  
accatctctt gttctggaag cagctccaac atcggcagta attatgtata ctggtaccag 180  
cagctcccag gagcggcccc caaactctc atctttagga ataatcagcg gccctcaggg 240  
gtccctgacc gcttctctgg ctccaagtct ggcacctcag cctccctggc catcagtggg 300  
ctccggtccg aggatgagge tgattattac tgtgcagcat gggatgacag cctgagtgg 360

tgggtgttcg ggggaggac caagctgacc gtcctaggte agcccaaggc caacccact 420  
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480  
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaaca gtacgcggcc 600  
agcagctacc tgagcctgac gcccgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714

<210> 237

<211> 723

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 237

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtgata ttacactgac ccagactcca ctttctctgt ccgtctccc tggacagccg 120

gcctccatct cctgcaagtc tagtcagagc ctccctgcaca gtgatggaag gaactatctg 180  
tatttggtacc tgcagaagcc aggccagcct ccacagctcc tgatctatga agtgtccaac 240  
cggttctctg gactgccaga taggttcagt ggagcggggt cagggacaga ttccacactg 300  
aaaatcagcc ggggtggaggc tgaggatgtt gggatttatt actgcatgca aagttttccg 360

cttccgctca ctttcggcgg agggaccaag gtggagatca aacgtacggt ggctgcacca 420  
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480  
tgcttctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaagt ggataacgcc 540  
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600  
agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660  
tgcaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcaca agagcttcaa caggggagag 720  
tgt 723

<210> 238

<211> 714

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 238

atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtcagt ctgtgttgac gcagccgccc tcagtgtctg cggccccagg acagaaggtc 120  
accatctcct gctctggaag cagctccaac attgggaata attatgtatc ctggtaccag 180  
cagctccag gaacagcccc caaactcctc atttatgaca ataataagcg accctcaggg 240  
attctgacc gattctctgg ctccaagtct ggacagtcag ccaccctggg catcaccgga 300

ctccagactg gggacgaggc cgattattac tgcggaacat gggatagccg cctgagtgt 360  
gtggttttcg gcggaggagc caagctgacc gtcttaggtc agcccaaggc caacccact 420  
gtcactctgt tcccgcctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt 480  
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc 540  
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaaca gtacgcggcc 600  
agcagctacc tagcctgac gcccgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 660  
gtcacgcatg aaggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca 714

<210> 239

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 239

atggacatga gggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgaca tccagatgac ccagctcca tctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtccatca cttgccgggc aagtcagggc attagaaagg atttagctg gtatcagcag	180
aaaccaggga aagccctaa gcgcctgac tatggagcat ccagtttgca aagtggggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt ctacagtata atagtctcc gtggacgttc	360
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaact acggtggctg caccatctgt ctcatcttc	420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac	480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac	540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc	600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaagtct acgcctgcga agtcacccat	660
cagggcctga gctgcgccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt	708

<210> 240

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 240

atggaaacc cagctcagct tctctctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga	60
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc	120
ctctctgca gggccagtc agtggttagc agcggctact taacctggta ccagcagaaa	180
cctggccagg ctccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcaggccac tggcatccca	240

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cttgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcactgtg caggtttggc 360

caggggacca agctggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 241

<211> 705

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 241

atggaaaccc cagctcagct tctcttcttc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaatttgtg tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcggctact taacctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cttgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta actcactgag caggtttggc 360

caggggacca agctggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 242

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 242

atggacatga gggcgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggg ggaatctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct ttggcatgca ctgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat catttgatgg aagtattaag	240
tattctgtag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc aaagaacacg	300

ctgtttctgc aaatgaacag cctgcgagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga	360
gatacggctca attactatga tagtagtggt tattatcact acaataacta cggataggcc	420
gtctggggcc aaggaccac ggtcacctgc tctagtcct ccaccaaggg cccatcggtc	480
ttccccctgg cgccctgtc caggagcacc tccgagagca cagcgccctt gggctgcctg	540
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc	600
ggcgtgcaca cttccccagc tgtcctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg	660
gtgacctgac cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag	720

cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg	780
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac	840
accctcatga tctccccgac ccctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa	900
gaccccaggg tccagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	960
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg	1020
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcgaagg tctccaacaa aggcctccca	1080
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	1140

accctgcccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1200
aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagAAC	1260
aactacaaga ccacacctcc catgtggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag	1320
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1380
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa	1434

<210> 243

<211> 1437

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 243

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgagg tgcagctggt ggagtcctgg ggaggcttgg taaagcctgg ggggtccctt	120
agactctcct gtgcagcctc tggattcact ttcagtaacg cctggatgag ctgggtccgc	180
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt ggccgtatta aaagcacaac tgatggtggg	240
acaacagact acgtgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa	300
aacacgtgt atctgcaaat gaacagcctg aaaaccgagg acacagccgt gtattactgt	360
accacagatc ggaccggata tagcatcagc tggcttagtt actactacta ctacggtatg	420
gacgtctggg gccaaaggac cacgtcacc gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg	480
gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc	540
ctggtcaagg actacttccc cgaaccgtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc	600
agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtctcag gactctact cctcagcagc	660
gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgaa cgtagatcac	720
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca	780
ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	840
gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacgtgcg tggagggtga cgtgagccac	900
gaagaccccc aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	960
acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt	1020
gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaaggcctc	1080
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg	1140
tacacctgc ccccatccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1200
gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1260
aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1320
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1380
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa	1437

<210> 244

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 244

atggacatga gggcgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtgagg tgcagctatt ggagctggg ggaggcttg tacagcctgg ggagtcctg 120

agactctcct gtgcagcctc tgggttcacc tttagcagct atgcatgag ctgggtccgc 180  
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc tcagctatta gtgtagtggt tggcgcaca 240  
tactacgcag actccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300  
ctgtatctgc aaatgaatag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaaa 360  
gatcaaaggg aggtagggcc gtatagcagt ggctggtacg actactacta cggtatggac 420  
gtctggggcc aagggaccac gggtcacgtc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc 480  
ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcgccctt gggctgcctg 540

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 600  
ggcgtgcaca cttccccagc tgctctacag tctcaggac tctactcctt cagcagcgtg 660  
gtgaccgtgc cctccagcaa cttcgccacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 720  
cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 780  
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctctt tcccccaaaa acccaaggac 840  
accctcatga tctcccgagc ccctgagggtc acgtgcgtgg tggtaggacgt gagccacgaa 900  
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960

aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1020  
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca aggccctcca 1080  
gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1140  
accctgcccc catccccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200  
aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 1260  
aactacaaga ccacacctcc catgtggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag 1320  
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380

gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctcggg taaa 1434

<210> 245



<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 245

atggacatga gggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagttggt gcagtcctgg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagt	120
aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc ttaccggct actatatgca ctgggtgcga	180
caggccctg gacaagggt tgagtggatg ggatggatca accctaacag tgggtgcaca	240

aactatgcac agaagtttca gggcagggtc accatgacca gggacacgtc catcagcaca	300
gcctacatgg agctgagcag gctgagatct gacgacacgg ccgtgtatct ctgtgcgaga	360
gatcaaatga gtattattat gcttcgggga gtttttcccc ttactatta cggtatggac	420
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tctagtgcct ccaccaaggc cccatcggtc	480
ttccccctgg cgcctgtct caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggtgcctg	540
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc	600
ggcgtgcaca cttccccagc tgtctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg	660

gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag	720
cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg	780
tgccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac	840
acctcatga tctcccgac cctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa	900
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	960
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg	1020
caccaggact ggtgaacgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca aggccctcca	1080

gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	1140
acctgcccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1200
aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gattgggaga gcaatgggca gccggagaac	1260
aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ctttcttct ctacagcaag	1320
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1380
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa	1434

<210> 246

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 246

atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggt ggagctctgg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatct catatgatgg aagtcacgaa	240
tcctatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacatttc caagaacacg	300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtatct ctgtgcgaga	360
gagaggaaac gggttacgat gtctacctta tattactact tctactacgg tatggacgtc	420
tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc	480
cccttggegc cctgtccag gagcacctcc gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc	540
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc	600
gtgcacacct tccagctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	660
accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc	720
agcaacacca aggtggacaa gacagttgag cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc	780
ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc ttctcttcc cccaaaaacc caaggacacc	840
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	900
cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	960
ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac	1020
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc	1080
cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc	1140
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa	1200
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac	1260
tacaagacca cacctcccat gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaagctc	1320
accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag	1380
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a	1431

<210> 247

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 247

atggacatga gggcgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggg ggaatctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct ttggcatgca ctgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat catttgatgg aagtattaag	240
tattctgtag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc aaagaacacg	300
ctgtttctgc aaatgaacag cctgcgagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga	360
gatcggctca attactatga tagtagtggt tattatcact acaataacta cggtatggcc	420
gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc tctagtcct ccaccaaggg cccatcggtc	480
ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcgccctt gggctgcctg	540
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc	600
ggcgtgcaca ctttccagc tgtctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg	660
gtgaccgtgc cttccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag	720
cccagcaaca ccaaggtgga caagacagt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgccaccg	780
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac	840
accctcatga tctccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa	900
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	960
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg	1020
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca aggcctccca	1080
gcccccatcg agaaaacct ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac	1140
accctgcccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1200
aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gaggggaga gcaatgggca gccggagaac	1260
aactacaaga ccacacctc catgtggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag	1320
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat	1380

gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434

<210> 248

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 248

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt ggagcttggg ggaggcttgg taaagccagg gcggtccctg 120

agactctcct gtacagcttc tggattcacc tttggtgatt atgctatgag ctggttccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggagtggata ggtttcatta gaagcagagc ttatggtggg 240

acaccagaat acgccgcgtc tgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattccaaa 300

accatcgctt atctgcaaat gaacagcctg aaaaccgagg acacagccgt gtatttctgt 360

gctagaggac ggggtattgc agctcgttgg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 420

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 480

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600

cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660

accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 780

tcagtcttcc tcttccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 840

gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 960

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggctc ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa 1080

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatccc ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacacc tcccatgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1407

<210> 249

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 249

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtcagg tgcagctggt ggagctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120  
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc 180  
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatct catatgatgg aagtcataaa 240  
tcctatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacatttc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtatct ctgtgcgaga 360  
gagaggaaac gggttacgat gtctacctta tattactact tctactacgg tatggacgtc 420  
tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agtgcctcca ccaagggccc atcgggtctc 480  
cccctggcgc cctgctccag gacacacctc gagagcacag cggccctggg ctgacctgtc 540  
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgtctc gaccagcggc 600  
gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 660  
accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc 720

agcaacacca aggtggacaa gacagttgag cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccacctgac 780  
ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc 840  
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 900  
cccaggttcc agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 960  
ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac 1020  
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc 1080  
cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1140

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 1200  
ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1260  
tacaagacca cactcccat gctggactcc gacggctcct tcttctctca cagcaagctc 1320

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1380  
gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 1431  
<210> 250  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 250  
atggacatga gggtgcccg ctcagctctg gggctcctgc tgctgtggt gagaggtgcg 60  
cgctgtcagg tgcagctggt ggaatctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120  
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct ttggcatgca ctgggtccgc 180  
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat catttgatgg aagtattaag 240  
tattctgtag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc aaagaacacg 300  
ctgtttctgc aaatgaacag cctgcgagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360  
gatcggtca attactatga tagtagtggg tattatcact acaaatacta cggtatggcc 420  
  
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc 480  
ttccccctgg cgcctgtctc caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggtgcctg 540  
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 600  
ggcgtgcaca cttccccagc tgtctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 660  
gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 720  
cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 780  
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 840  
  
accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 900  
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960  
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1020  
caccaggact ggetgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaaca aggccctcca 1080  
gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1140  
accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200  
aaaggttct accccagcga catcgccgtg gattgggaga gcaatgggca gccggagAAC 1260

aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct cttcttctct ctacagcaag 1320  
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380  
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434  
<210> 251  
<211> 1437  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 251  
atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtgagg tgcagctggg ggagctctgg ggaggcttgg taaagcctgg ggggtccctt 120  
  
agactctcct gtgcagcctc tggattcact ttcagtaacg cctggatgag ctgggtccgc 180  
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt ggccgtatta aaagcaaac tgatggtggg 240  
acaacagact aactgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa 300  
aacacgctgt atctgcaaat gaatagcctg aaagccgagg acacagccgt gtattactgt 360  
accacagatc ggaccgggta tagcatcagc tggctctagt actactacta ctacggtatg 420  
gacgtctggg gccaaaggac caggtcacc gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg 480  
gtcttcccc tggcgcctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 540  
  
ctggtcaagg actacttccc cgaaccgtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 600  
agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtcctcag gactctact cctcagcagc 660  
gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgcaa cgtagatcac 720  
aagcccgca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 780  
ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 840  
gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacgtgcg tggagggtga cgtgagccac 900  
gaagacccc aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960  
  
acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt 1020  
gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaaggcctc 1080  
ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140  
tacacctgc ccccatccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200  
gtcaaaggct tctacccag cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260

aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320  
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct cctgtctcc gggtaaa 1437  
<210> 252  
<211> 1425  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"  
<400> 252

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtcagg tgcagctggt gcagctctggg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg 120  
aaggtctcct gcaaggtctc tggatacacc ttcaccgact actatatgta ctgggtgcga 180  
caggcccctg gacaagggct tgagtggatg ggatggatca gccctaatag tggtaggcaca 240

aactatgccc agaagtttca gggcagggtc accatgacca gggacacgtc tatcagcaca 300  
gcctacatgg agctgagtag gctgagatct gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgtgaga 360  
ggaggatata gtggctacgc tgggctctac tcccactact acggtatgga cgtctggggc 420  
caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg 480  
gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcgggcc tgggctgcct ggtcaaggac 540  
tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 600  
accttcccag ctgtctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 660

ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccagcaac 720  
accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtggccacc gtgcccagca 780  
ccacctgtgg caggaccgtc agttcttctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 840  
atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccag 900  
gtccagtta actggtacct ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 960  
gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1020  
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aaggcctccc agccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140  
ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200



taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260  
accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tcctttcttc tctacagaa gtcaccgtg 1320  
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380  
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 253

<211> 1437

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 253

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtgagg tacagctggt ggagtctggg ggaggcttgg taaagcctgg ggggtccctc 120  
agactctcct gtgcagcctc tggattcact ttcggtaacg cctggatgag ctgggtccgc 180  
caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt ggccgtatta aaagcaaac tgatggtggg 240  
acaacagact acgtgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa 300  
aacacgctgt atctgcaaat gaacagcctg aaaaccgagg acacagccgt gtatttctgt 360

accacagatc ggaccgggta tagcatcagc tggctctagt actactacta ctacggtatg 420  
gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg 480  
gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 540  
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 600  
agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 660  
gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgaa cgtagatcac 720  
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 780

ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 840  
gacacctca tgatctccc gacctctgag gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac 900  
gaagaccccg aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960  
acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt 1020  
gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaaggcctc 1080  
ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140

tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200

gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260

aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320

aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380

catgaggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1437

<210> 254

<211> 1437

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 254

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tacagctggt ggagtctggg ggaggcttgg taaagcctgg ggggtccctt 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcact ttcggtaacg cctggatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt ggccgtatta aaagcaaac tgatggtggg 240

acaacagact acgtgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa 300

aacacgctgt atctgcaaat gaacagcctg aaaaccgagg acacagccgt gtattactgt 360

accacagatc ggaccgggta tagcatcagc tggcttagtt actactacta ctacggtatg 420

gacgtctggg gccaaaggac cagggtcacc gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg 480

gttttcccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 540

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 600

agcggcgtgc acacttccc agctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 660

gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgcaa cgtagatcac 720

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 780

ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 840

gacacctca tgatctcccg gacctctgag gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac 900

gaagaccccg aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960

acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt 1020

gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtga aggtctcaa caaaggcctc 1080

ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140

tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200

gtcaaaggct tctacccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260

aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320

aagtcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1437

<210> 255

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 255

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tgcagctggt ggagctctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc 180

caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatct catatgatgg aagtcatgaa 240

tcctatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacatttc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtatct ctgtgcgaga 360

gagaggaaac gggttacgat gtctacctta tattactact tctactacgg tatggacgtc 420

tggggccaag ggaccacggt caccgtctct agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc 480

cccctggcgc ccgtctccag gagcacctcc gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc 540

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc 600

gtgcacacct tccagctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 660

accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc 720

agcaacacca aggtggacaa gacagttgag cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc 780

ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc 840

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 900

cccaggttcc agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 960

ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac 1020

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc 1080  
 cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1140  
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 1200  
 ggctttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1260  
 tacaagacca cacctcccat gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 1320  
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgtctcgt gatgcatgag 1380  
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 1431

<210> 256

<211> 1434

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 256

atggacatga ggggtcccg ctcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtcagg tgcagctggt ggaatctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120  
 agactctcct gtgcagctc tggattcacc ttcagtagct ttggcatgca ttgggtccgc 180  
 caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat catttgatgg aagtattaag 240  
 tactctgtag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc aaagaacacg 300

ctgtttctgc aaatgaacag cctgcgagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360  
 gatcggtca attactatga tagtagtggg tattatcact acaaatacta cggctctggcc 420  
 gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tctagtgctt ccaccaaggg cccatcggtc 480  
 ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcgccctt gggctgcctg 540  
 gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 600  
 ggcgctgcaca ccttcccage tgctctacag tctcaggac tctactcctt cagcagcgtg 660  
 gtgacctgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 720

cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 780  
 tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac 840  
 accctcatga tctcccgac cctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 900  
 gaccccaggg tccagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960  
 aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1020

caccaggact ggctgaacgg caaggagtag aagtgaagg tctccaaca aggccctcca 1080  
 gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1140

accctgcccc catccccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200  
 aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagAAC 1260  
 aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag 1320  
 ctacacgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgttc cgtgatgcat 1380  
 gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434

<210> 257  
 <211> 1437  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 257

atggacatga gggcgccgc tcagctcctg gggtcctgc tgcgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtgagg tgcagctggt ggagctggg ggaggcctgg tcaagcctgg ggggtccctg 120  
 agactctcct gtgcagcctc tggatacacc ttacgtacct atagcatgaa ctgggtccgc 180  
 caggctccag ggaaggggct ggagtggtc tcatcatta gtagtagtag tagttacaga 240  
 tattacgcag actcagtga gggccgattc accatctcca gagacaacgc caagaactca 300  
 ctgtatctgc aaatgagtag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360  
 gaaggggtgt ctggcagttc gccgtatagc atcagctggt acgactacta ttacggtatg 420

gacgtctggg gccaaaggac cagggtcacc gtctctagt cctccacaa ggcccatcg 480  
 gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 540  
 ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 600  
 agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 660  
 gtggtgaccg tgcctccag caacttcggc acccagacct acacctgcaa cgtagatcac 720  
 aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 780  
 ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg tcagttctcc tcttcccccc aaaaccaag 840

gacacctca tgatctccc gacctctgag gtacgtgag tgggtgtgga cgtgagccac 900  
 gaagacccc aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960

acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt 1020  
 gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtga aggtctccaa caaaggcctc 1080  
 ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140  
 tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200  
 gtcaaaggct tctacccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260  
  
 aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320  
 aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380  
 catgaggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1437  
 <210> 258  
 <211> 1422  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide"  
 <400> 258  
 atggacatga gggtgcccg tcaactcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120  
  
 agactctcct gtgcagcgtc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc 180  
 caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat ggtatgatgg aagtaataaa 240  
 tactatgcag actccgtgaa gggccgattc atcatctcca gagataaatc caagaacacg 300  
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360  
 gcggggggta tagcagcagc tggcctctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 420  
 gggaccacgg tcaccgtctc tagtgctcct accaagggcc catcggtctt cccctggcg 480  
 ccctgtctca ggagcacctc cgagagcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac 540  
  
 ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac tcaggcgtc tgaccagcgg cgtgcacacc 600  
 ttccagctg tcttacagtc ctcaggactc tactcctca gcagcgtggt gaccgtgccc 660  
 tccagcaact tcggcaccca gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc 720  
 aaggtggaca agacagtga gcgcaaatgt tgtgtcgagt gccaccgtg cccagcacca 780  
 cctgtggcag gaccgtcagt cttctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840  
 tcccgagccc ctgaggtcac gtgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc 900

cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag 960

gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg 1020

ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tccccggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctac 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acacctccca tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctcgg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1422

<210> 259

<211> 981

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccttgggctg cctgttcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120

tggaaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcttca 180

ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagttctt 360

ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcttcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaagg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaatg a 981

<210> 260

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

cgtagcgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgcct ctgatgagca gtgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcaciaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttag 324

<210> 261

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

ggtagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttccgc cctcctctga ggagtccea 60

gccaacaagg ccacactagt gtgtctgac agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtaag gcgggagtg agaccaccaa accctccaaa 180

cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttcata g 321