



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0080651
(43) 공개일자 2008년09월04일

(51) Int. Cl.

C07K 16/24 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7017659

(22) 출원일자 2008년07월18일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년07월18일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2006/001940

국제출원일자 2006년12월20일

(87) 국제공개번호 WO 2007/070948

국제공개일자 2007년06월28일

(30) 우선권주장

2005907124 2005년12월20일 오스트레일리아(AU)
60/817,272 2006년06월28일 미국(US)

(71) 출원인

아라나 테라퓨티스 리미티드

오스트레일리아 2113 뉴 사우스 웨일스주 맥쿼리
파크 에핑 로드 37 레벨 2

(72) 발명자

올벤 벤자민 피.

영국 씨비4 0더블유지 캠브리지 캠브리지셔 캠브
리지 사이언스파크 315

톰린슨 이안 엠.

영국 씨비4 0더블유지 캠브리지 캠브리지셔 캠브
리지 사이언스파크 315

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

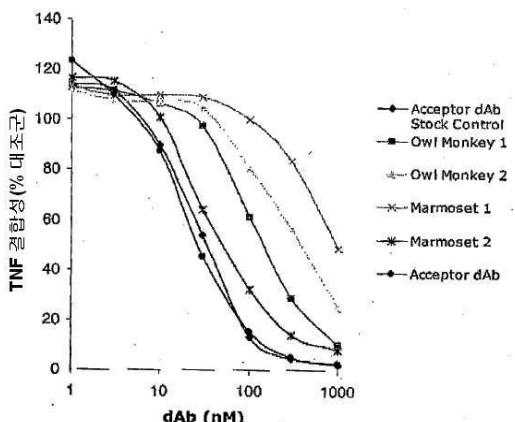
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 항염증성 DAB

(57) 요약

본 발명은 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄의 가변성 도메인을 포함하며, 상기 가변성 도메인은 신세계 영장류(New World primate)로부터 유래된 서열을 가지는 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)를 포함하며, 상기 CDR은 YAATKLQS (서열번호 1), YEASSLQS (서열번호 2), YEASKLQS (서열번호 3) 및 YSASNLET (서열번호 4)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 TNF- α 에 결합하는 재조합 도메인 항체(dAb)를 제공한다. 상기 재조합 도메인 항체는 인간 TNF- α 를 샘플에서 검출하여 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애를 치료하는데 사용된다.

대표도 - 도5

(72) 발명자

리 제니퍼 에이.

영국 씨비4 0더블유지 캠브리지 캠브리지셔 캠브리
지 사이언스파크 315

도일 안소니 제라드

오스트레일리아 2047 뉴 사우스 웨일스주 드럼모인
플런케트스트리트 6번

제닝스 필립 안소니

오스트레일리아 2074 뉴 사우스 웨일스주 워라위
오스왈드 클로즈5

특허청구의 범위

청구항 1

인간 TNF- α 에 결합하는 재조합 도메인 항체(dAb)로서,
 상기 dAb는 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄의 가변성 도메인을 포함하며,
 상기 가변성 도메인은 신세계 영장류(New World primate)로부터 유래된 서열을 가지는 하나 이상의 상보성 결정
 영역(CDR)를 포함하며,
 상기 CDR은 YAATKLQS (서열번호 1), YEASSLQS (서열번호 2), YEASKLQS (서열번호 3) 및 YSASNLET (서열번호
 4)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 CDR은 CDR2인 것을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 dAb는 하기 서열들 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 7);
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 8);
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 9);
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 10);
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKPPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 50);
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGRGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 51); 및
 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 52).

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 dAb는 하기 서열을 가지는 것을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
 RFSGSGSGTD FTLLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 10)

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CDR1 및/또는 CDR3는 항원 결합성을 향상시키기 위해 변형된
 것을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 dAb는 인간에서 낳은 면역원성(immunogenicity)을 가지는 것

을 특징으로 하는 재조합 도메인 항체.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 따른 dAb를 코딩하는 분리된 핵산 분자.

청구항 8

유효량의 제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 따른 재조합 도메인 항체(dAb)와, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

샘플에 유효량의 제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 따른 재조합 dAb를 접촉시키는 단계 및 결합된 dAb의 양을 검출하는 단계를 포함하는, 샘플에서 인간 TNF- α 를 검출하는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 샘플은 생체 샘플인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

개체에게 유효량의 제 8항에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 개체에서 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애를 치료하는 방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애는 염증; 염증성 질환; 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 그 람 음성 패혈증 및 독성 쇼크 증후군과 같은 패혈증; 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염, 통풍성 관절염(gouty arthritis), 알레르기, 다발성 경화증, 자가면역성 당뇨병, 자가면역성 포도막염 및 신장 증후군과 같은 자가면역 질환; 감염으로 인한 열 및 근통, 감염에 부차적인 악액질과 같은 감염성 질환; 이식 편대 숙주 질환; 종양 증식 또는 전이; 성인의 호흡 곤란 증후군, 쇼크 폐, 만성 폐 염증 질환, 폐의 유육종증, 폐 섬유증 및 구폐증과 같은 폐 장애; 크론 질환 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 장애; 심장 장애; 염증성 골 장애, 간염; 응고 장애(coagulation disturbance); 화상; 재관류 손상; 켈로이드 형성; 및 반흔 조직 형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 인간 치료에 유용한 재조합 도메인 항체들(dAbs)에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 인간 TNF- α 에 결합하는 도메인 항체(dAb) 및 인간 TNF-알파 활성이 특징인 장애의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)는 단핵구 및 대식 세포를 비롯하여 많은 유형의 세포들에서 생산되는 사이토카인으로, 쇼크를 매개하며, 패혈증, 감염, 자가면역 질환, 이식 거부 반응 및 이식 편대 숙주 질환 등의 다양한 인간 질병과 장애의 병태 생리학과 관련있다.

<3> 인간 TNF- α 에 의해 매개되는 유해한 영향력에 대항하기 위한 시도로, 인간 TNF- α 에 결합하여 이를 중화시키는 항체가 TNF- α 활성을 저해하기 위한 수단으로서 발견되었다. 초창기의 인간 TNF- α 항체 일부는 인간 TNF- α 로 면역화된 마우스로부터 수득한 럼프구로 만든 하이브리도마 세포주에서 분비되었다. 이러한 항체들은 인간 TNF- α 에 결합하여 중화시키는데에는 효과적이었지만, 이들의 생체내 치료용으로의 이용은 인간에게 마우스 항체를 투여하는 경우에 발생되는 문제점들, 특히 인간 항-마우스 항체(HAMA) 반응이라고도 하는, 마우스 항체에 대한 원하지 않은 면역 반응이 인간에서 발생되는 문제로 인해, 제한되고 있다.

<4> 이러한 문제점들을 극복하기 위한 시도로, 뮤라인 항-인간 TNF- α 항체를 보다 인간에 유사하도록 유전적으로 조작하고 있다. 예컨대, 마우스 계놈의 항체 가변부 서열이 인간 계놈의 항체 불변 영역 서열과 조합된, 인간/

마우스 키메라 항체가 만들어졌다. 이러한 키메라 항체는 모체인 마우스 항체의 결합 특징과 인간 불변 영역과 관련있는 작동자 기능(effector function)을 가진다. 이들 키메라 항체들은 인간 치료에 사용되고는 있지만, 여전히 뮤라인 서열이 일부 남아있어, 인간 수용체에, 특히 장기 투여하였을 때 항-키메라 항체 반응이 일어날 수 있으며, 따라서 이들의 치료학적 이용에는 한계가 있다.

<5> 인간 TNF- α 에 대한 인간 단일클론 항체는 인간 하이브리도마 기법을 이용하여 개발되었다. 그러나, 이러한 방법은 인간 개체의 면역화에 있어 윤리적, 임상적 및 면역학적 한계로 고전하고 있다.

<6> 인간을 제외한 영장류의 항체는 인간 항체와 구조적으로 유사하기 때문에, 인간에서 허용될 것으로 추론되고 있다(Ehrlich PH et al., Human and primate monoclonal antibodies for in vivo therapy. Clin Chem. 34:9 pg 1681-1688 (1988)). 게다가, 인간 항체는 붉은 텔 원숭이(Rhesus monkey)에 면역원성이 아니므로(Ehrlich PU et al., Rhesus monkey responses to multiple injections of human monoclonal antibodies. Hybridoma 1987; 6:151-60), 아마도 반대로 적용가능하며, 영장류 항체는 인간에게 비-면역원성일 것이다.

<7> 진화적으로 관계가 먼 영장류, 예컨대 신세계 영장류(New World primate)는, 인간 항원에 대한 항체 생성을 허용할 만큼 인간과 충분히 다를 뿐만 아니라, 인간 항체와 유사한 항체를 가질 만큼 인간과 충분히 유사하기 때문에, 이러한 영장류-유래 항체가 인간에게 투입되었을 때, 숙주에서는 항-항체 면역 반응이 발생되지 않는다. 신세계 영장류(infraorder- Platyrhini)는 일반적으로 2개의 과, 즉 칼리트리시다에 (*Callithricidae*) 및 세비다에 (*Cebidae*)로 나누어지는 적어도 53 종으로 구성된다. 칼리트리시다에는 마모셋(marmoset) 및 타마린(tamarin)으로 구성된다. 세비다에는 다람쥐 원숭이(squirrel monkey), 티티 원숭이(titi monkey), 거미 원숭이(spider monkey), 텔 원숭이(woolly monkey), 흰목꼬리감기 원숭이(capuchin), 밤 원숭이 또는 올빼미 원숭이(night or owl monkey) 및 고함 원숭이(howler monkey)를 포함한다.

<8> 선행 연구들에서는, 작은 무늬 마모셋(*Callithrix jacchus* marmoset)에서 발현된 면역글로불린 중쇄 레퍼토리가 특징화되었다(von Budingen H-C et al., Characterization of the expressed immunoglobulin IGHV repertoire in the New World marmoset *Callithrix jacchus*. Immunogenetics 2001; 53:557-563). 인간 IGHV 카운터파트와 서열 유사성이 높은 6개의 IGHV 서브그룹도 동정되었다. 프레임워크 영역은 상보성 결정 영역(complementarity determining region)에 비해 더욱 보존적이었다. 작은 무늬 마모셋과 인간 IGHV 서열 간의 유사성 수준은 구세계 영장류와 인간 간의 유사성 보다 낮았다.

도메인 항체

<10> 도메인 항체(dAb)는 항체의 최소 기능성 결합 단위로, 항체의 중쇄(V_H) 또는 경쇄(V_L) 중 어느 하나의 가변부에 해당된다. 도메인 항체는 약 13 kDa 또는 전체 항체 크기의 십분의 일 미만의 분자량을 가지고 있다.

<11> 면역글로불린 경쇄는 카파 또는 람다 경쇄로 지칭되며, 중쇄는 감마, 뮤, 엘타, 알파 또는 엡실론으로 지칭된다. 가변부는 항체에 특이성을 부여한다. 각 가변부내에는 상보성 결정 영역(CDR)이라고도 알려져 있는 초가변성 영역이, 프레임워크 영역이라고하는 더욱 보존적인 영역의 측면으로 위치되어 있다. 각 가변부내에는 3개의 CDR와 4개의 프레임워크 영역이 존재한다.

<12> 통상적인 항체와는 대조적으로, 도메인 항체는 세균 효모 및 포유류 시스템에서 잘 발현된다. 이것의 작은 크기로 인해 산물 g 당 몰 수가 높아, 1회 투여 당 효능이 현저하게 증가한다. 또한, 도메인 항체는 2개 이상의 가변성 도메인을 포함하는 구조체가 2개 이상의 치료적 표적에 결합하는 다중 표적화 dAb, 또는 폐나 경구 투여 용으로 표적화된 dAb와 같은 치료적 산물을 만들기 위한 빌딩 블록으로서 이용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

<14> 제1 측면에서, 본 발명은 인간 TNF- α 에 결합하는 재조합 도메인 항체(dAb)를 제공하며, 상기 dAb는 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄의 가변성 도메인을 포함하며, 상기 가변성 도메인은 신세계 영장류로부터 유래된 서열을 가진 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 상기 CDR은 YAATKLQS (서열번호 1), YEASSLQS (서열번호 2), YEASKLQS (서열번호 3) 및 YSASNLET (서열번호 4)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<15> 제2 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에 따른 유효량의 dAb와, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<16> 제3 측면에서, 본 발명은 인간 TNF- α 를 검출하기 위한 진단 적용에 있어서의 본 발명의 제1 측면에 따른 dAb의

용도를 제공한다.

- <17> 제4 측면에서 본 발명은 본 발명의 제2 측면에 따른 약학 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 인간 개체에서 인간 TNF- α 활성을 특징으로 하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- <18> 제5 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 제1 측면의 dAb를 코딩하는 핵산 서열을 제공한다.
- <19> **발명의 상세한 설명**
- <20> 제1 측면에서, 본 발명은 인간 TNF- α 에 결합하는 재조합 도메인 항체(dAb)를 제공하며, 상기 dAb는 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄의 가변성 도메인을 포함하며, 상기 가변성 도메인은 신세계 영장류로부터 유래된 서열을 가진 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 상기 CDR은 YAATKLQS (서열번호 1), YEASSLQS (서열번호 2), YEASKLQS (서열번호 3) 및 YSASNLET (서열번호 4)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <21> 바람직하게는, 상기 CDR은 CDR2이다.
- <22> 바람직한 예에서, dAb는 하기 서열들 중에서 선택된 서열을 갖는다:
- <23> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <24> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <25> (화합물 145; 서열번호 7)
- <26> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <27> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <28> (화합물 123; 서열번호 8)
- <29> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <30> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <31> (화합물 100; 서열번호 9)
- <32> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQAID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <33> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <34> (화합물 196; 서열번호 10)
- <35> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKPPKLLIYS ASNLETGVPS
- <36> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <37> (화합물 134; 서열번호 50)
- <38> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <39> RFSGRGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <40> (화합물 137; 서열번호 51)
- <41> DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS
- <42> RFSGSGSGTD FTTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR
- <43> (화합물 121; 서열번호 52)
- <44> 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에 따른 dAb를 코딩하는 핵산 서열을 제공한다.
- <45> 본원에서 "~에 결합한다"라는 용어는, 예컨대 BIACore™ 표면 플라즈몬 공명 시스템과 BIACore™ 동력학 평가 소프트웨어(예, 버전 2.1)을 이용한 표면 플라즈몬 공명 분석으로 측정했을 때, 면역글로불린 가변성 영역에 의해서 항원에 해리 상수(K_d) 1 μM 로 결합함을 의미한다. 특이적 결합의 상호작용에 대한 친화성 또는 해리 상수(K_d)는 바람직하기로는 약 500 nM 또는 그 미만이고, 더 바람직하기로는 약 300 nM 또는 그 미만이고, 바람직 하기로는 적어도 300 nM 내지 50 pM, 200 nM 내지 50 pM이며, 더 바람직하기로는 적어도 100 nM 내지 50 pM,

75 nM 내지 50 pM, 10 nM 내지 50 pM이다.

- <46> 본원에서 "가변성 도메인"이라는 용어는 면역글로불린 종쇄 또는 경쇄의 가변성 도메인의 특징적인 서열을 포함하며 항원에 특이적으로 결합하는, 폴딩된 폴리펩타이드 도메인을 의미한다. 하나의 도메인 항체 또는 dAb는 하나의 가변성 도메인 폴리펩타이드와 동가이다.
- <47> 당업자라면, 나머지 가변성 도메인 서열 부분이, 인간과의 진화적 연관성으로 인해, 인간 서열과 높은 수준의 상동성을 공유하고 있는 인간, 신세계 영장류 또는 구세계 영장류의 변이성 도메인 서열로부터 유래될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 상기한 서열들 중에서 선택되는 CDR은 인간 또는 영장류의 가변부 서열에 접목되어 야생형 CDR을 대체할 수 있다.
- <48> 따라서, 본 발명은 또한 예컨대 종쇄 및 경쇄 가변성 도메인 유전자 계열에 특이적인 프라이머를 이용하여 중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해, 신세계 영장류의 림프구로부터 추출된 핵산으로부터 신세계 영장류의 면역글로불린 가변성 도메인 유전자를 증폭시키는 방법을 기초로 한다. 예컨대, 종쇄 및 경쇄 유전자의 가변성 도메인(각각 V_H 및 V_L) 범위에 대한 정보를 이용하여, 주어진 항원에 결합하는 것으로 공지된 항체를 코딩하는 클로닝된 종쇄 또는 경쇄 코딩 서열로부터, 가변성 도메인을 증폭시키는 PCR 프라이머를 제작할 수 있다. 증폭된 가변성 도메인은 이어서 적합한 발현 벡터에 단독으로 또는 다른 폴리펩타이드 서열과 융합한 형태로 삽입된다. 이후, 발현된 가변성 도메인은 원하는 항원에 대한 고친화성 결합에 대해 스크리닝된다.
- <49> V_H 및 V_L 도메인의 레퍼토리는 면역글로불린 서열의 자연적으로 이루어지는 레퍼토리나 합성 레퍼토리일 수 있다. 자연적으로 이루어지는 레퍼토리는 예컨대 하나 이상의 영장류로부터 수득한 면역글로불린 발현 세포로부터 형성되는 것이다. 이러한 레퍼토리는 나이브(naive), 즉, 신생 면역글로불린 발현 세포로부터 형성되거나, 또는 재정렬, 즉, 성체 영장류의 B 세포로부터 형성될 수 있다. 필요하다면, 이후에 향상된 결합특징을 가진 변이체를 생산 및 선별하기 위해, 천연 레퍼토리에서 동정된 클론 또는 표적 항원에 결합하는 임의 레퍼토리에 돌연변이를 유발시키고, 추가적으로 스크리닝한다.
- <50> 하나의 면역글로불린 가변성 도메인의 합성 레퍼토리는 다양성을 클로닝된 가변성 도메인에 부여함으로써, 인공적으로 만든다.
- <51> V_H 및 V_L 도메인의 레퍼토리는 예컨대 파지 디스플레이에 의해 원하는 결합 특이성 및 기능적 형태로 스크리닝할 수 있다. 박테리오파지 디스플레이 라이브러리 및 랍다 파지 발현 라이브러리의 구축 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 파지 디스플레이 기법은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 이러한 라이브러리를 제조 및 스크리닝하는 방법과 화합물의 예, 그리고 이러한 산물의 친화성 성숙(affinity maturing)의 예는, 예컨대 Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982; Clarkson et al. (1991) Nature 352:624:628; Dower et al. PCT. 91/17271, 미국 특허 5,427,908, 미국 특허 5,580,717 및 EP 527,839; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9: 1370-1372; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373:1377; Garrad et al. PCT WO 92/09690; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725:734; Griffiths et al. 미국 특허 5,885,793 및 EP 589,877; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Hay et al. (1992) Hum Autibod Hybridomas 3:81-85; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; Husc et al. (1989) Science 246:1275-1281; Knappik et al (2000) J Mol Biol 296:57-86; Knappik et al. PCT WO 97/08320; Ladner et al. 미국 특허 5,223,409, 5,403,484, 5,571,698, 5,837,500 및 EP 436,597; McCafferty et al. (1990) Nature 348:552-554; McCafferty et al. PCT WO 92/01047, 미국 특허 5,969,108 및 EP 589,877; Salfeld et al. PCT WO 97/29131, 미국 가출원 60/126,603; 및 Winter et al. PCT WO 92/20791 및 EP 368,684에서 찾을 수 있다.
- <52> V_H 및 V_L 도메인의 레퍼토리를 발현하는 재조합 라이브러리는 미생물, 예컨대 효소나 박테리아의 표면상에 발현시킬 수 있다(PCT 공개공보 WO 99/36569 및 98/49286 참조).
- <53> 림프구 항체 선별 방법 또는 당업계에서 지칭되는 SLAM(Selective Lymphocyte Antibody Method)은 고친화성의 항체를 신속하게 제조하는 또다른 방법이다. 파지 디스플레이 방법과는 달리, 모든 항체들은 전적으로 2가(divalent)이다. 신세계 영장류 항체를 만들기 위해, 신세계 영장류는 인간 항원, 예컨대 TNF- α 폴리펩타이드로 면역화한다. 면역화한 다음, 세포를 적출하여 각각의 마이크로 웰에서 선택적으로 증식시킨다. 웰에서 상청액을 취하여 결합성과 기능 모두에 대해 조사한다. 후속적인 조작, 예컨대 인간화, Fab 단편, scFv 또는 dAb 제조를 위해 유전자 서열들을 회수할 수 있다. 따라서, SLAM 및 이의 변형 방법에 의한 본 발명의 항체 또는 항체 종들의 유도체화(derivation)는 다른 예가 된다(Babcock, J.S. et al 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA

93; 7843-7848, 미국 특허 5,627,052 및 PCT 공개공보 W092/02551). 패닝(panning)과 같이 상층액을 테스트함에 있어 다른 방법을 이용하는 것과 같은 SLAM의 응용 역시 본 발명의 범위내에 포함된다.

<54> 하나의 발현 시스템에서, 재조합 웹타이드/단백질 라이브러리는 리보솜 상에 표시된다(예, Roberts, RW and Szostak, J.W.1997. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 94:12297-123202 및 PCT 공개공보 W098/31700). 따라서, 다른 예는 (예컨대, 바람직하기로는 이로 한정되지 않지만, 면역화된 세포로부터 만들어진 항체들 또는 유도체들의) DNA 라이브러리의 제조와 시험관내 전사, 단백질 및 "면역화된" mRNA가 리보솜 상에 머무르게 하는 라이브러리의 번역, (예컨대, RSP에 대한 결합에 의한) 친화성 선별, mRNA 분리, 역 번역 및 (예컨대, 중합효소 연쇄 반응이나 관련 기술에 의한) 후속적인 증폭을 포함한다. 친화성 성숙을 위한 필요에 따라, 본 시스템에 체세포 돌연변이를 도입하거나 당업계에 공지된 다른 친화성 성숙 방법에 의해 추가의 선택 및 증폭 과정을 연계할 수 있다

<55> 다른 예는 본 발명의 도메인 항체 제조에 에멀젼 구획화(compartmentalization) 기술의 적용을 고찰한다. 에멀젼 구획화에서 시험관내 및 광학 분류 방법은 에멀젼 중의 오일 액(droplet)내 수상에서의 번역된 단백질 및 이의 뉴클레오타이드 코딩 서열의 공동-구획화와 조합된다(PCT 공개공보 W099026711 및 W00040712 참조). 항체들의 제조 및 선별에서 주된 요소는 시험관내 리보솜 디스플레이 방법과 기본적으로 유사하다.

<56> CDR 서열은 수종의 소스, 예컨대 데이터베이스, 예로 국립 생물공학 정보센터의 단백질 및 뉴클레오타이드 데이터베이스(The National Centre for Biotechnology Information protein and nucleotide database), 면역학적 관심 단백질 서열의 카바트 데이터베이스(The Kabat Database of Sequences of Proteins of Immunological Interest)로부터 입수할 수 있다. 또한, CDR 영역은 V_H 및 V_L 도메인의 레퍼토리로부터 예측할 수 있다(예, Kabat EA and Wu TT. Attempts to locate complementarity determining residues in ihc variable positions of light and heavy chains. Ann, NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971)). CDR 서열은 게놈 DNA 또는 cDNA일 수 있다.

<57> 대체 CDR을 가변성 도메인 서열에 그래프트할 수 있는 방법은 여러가지가 있으며, 이러한 방법들은 당업자들에게 익숙할 것이다. 바람직한 본 발명의 방법은 프라이머에 의한 돌연변이 유발을 통해, 가변부 도메인내의 CDR2를 치환하는 것을 포함한다. 이 방법은, 시험관내에서 DNA 합성을 개시하기 위한 프라이머로 제공되는 표적 영역에 원하는 돌연변이를 코딩하는 합성 올리고뉴클레오타이드를 어닐링시키는 단계, DNA 중합효소에 의해 상기 올리고뉴클레오타이드를 연장시켜 원하는 돌연변이가 있는 이중 가닥 DNA를 만드는 단계, 및 이 서열을 적합한 발현 벡터에 삽입 및 클로닝하는 단계로 구성된다.

<58> 바람직하기로는, 본 발명에 따른 도메인 항체는 인간에는 낫은 면역원성(imminogenicity)을 가진다.

<59> "낫은 면역원성"이라는 용어는, 도메인 항체가 치료학적 효과를 달성하기 위한 충분한 시간 동안에 항체의 지속적인 투여 효과를 낫추기에 충분한 정도로, 도메인 항체가 인간에서 항체 반응을 일으키지 않는 것을 의미한다.

<60> 바람직하기로는, CDR이 그래프트되는 가변부 서열은 도 1에 나타낸 "dAb 어셉터 서열"(화합물 128로 명기됨)이다.

<61> dAb 어셉터 서열은 서열번호 6으로 기재된 아미노산으로 구성된다:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQKP GKAPKLLIYS ASELQSGVPS

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR (서열번호 6).

<64> 이 서열은 서열번호 5에 기재된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다:

gacatccaga tgacctagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgttaggaga ccgtgtcacc

atcaacttgcc gggcaagtca gagcattgtat agttatccat attggatcca gcagaaacca

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt gcatccgagt tgcaaagtgg ggtccccatca

cgttccatgt gcagtggatc tggcacatgt ttcaactca ccatcagcag tctgcacact

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gttgtgtggc gtcctttac gttcgccaa

gggaccaagg tgaaaatcaa acgg

<71> 본 발명의 바람직한 일 예에서, 마모셋 서열 YSASNLET (서열번호 4)는 dAb 어셉터 서열의 CDR2 서열(YSASELQS;

서열번호 49)을 대체하기 위해 dAb 어셉터 서열에 그래프트되어, 이하의 dAb(화합물 145로 명기됨)이 생성된다:

<72> 화합물 145

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSID SYLHWYQQQP GKAPKLLIYS ASNLETGVPS

<74> RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ VVWRPFTFGQ GTKVEIKR(서열번호 7)

<75> 따라서, 바람직한 일 예에서, 인간 TNF- α 에 결합하는 dAb는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다.

<76> 본 발명의 범위내에서, dAb 서열은 이의 항원 결합 특징을 항상시키기 위해 친화성 성수를 더욱 수행할 수 있다. 이때, CDR1 및 CDR3내 특정 아미노산 잔기의 변형이 필요할 수 있다.

<77> 예컨대, 서열번호 7의 마모셋 CDR-그래프트된 dAb는 재료 및 방법에 기재한 바와 같이 친화성 성숙되며, TNF-결합성에 대해 조사된다. 추가적인 바람직한 예에서, 인간 TNF- α 에 결합하는 dAb는 서열번호 8 또는 9의 아미노산 서열을 포함한다. 이들은 각각 화합물 123 및 100으로 명시되며, 각 서열은 하기에 나타낸다:

<78> 화합물 123

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIDSYLNHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLET

<80> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQVWWRPFTFGQGKVEIKR (서열번호 8)

<81> 화합물 100

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIDSYLNHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLET

<83> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQVWWRPFTFGQGKVEIKR (서열번호 9)

<84> 특히 바람직한 예에서, 인간 TNF- α 에 결합하는 dAb는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함한다. 이는 화합물 196으로 명시되며, 그 서열은 하기에 나타낸다:

<85> 화합물 196

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIDSYLNHWYQQKPGKAPKLLIYSASNLET

<87> GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQVWWRPFTFGQGKVEIKR (서열번호 10)

<88> 본 발명에 따른 dAb는 여기에 연결된 면역글로불린 불변 영역(Fc 영역)을 더 포함할 수 있다. 불변 영역 서열은 인간이나 영장류의 서열로부터 유래될 수 있다. 영장류 서열은 신세계 영장류 또는 구세계 영장류의 서열일 수 있다. 적합한 구세계 영장류로는 침팬지 또는 그외 사람과 유인원(hominid ape), 예컨대 고릴라 또는 오랑우탄을 포함하며, 이들은 인간과의 밀접한 계통 발생적인 근접성으로 인해 인간 불변 영역 서열과 높은 수준의 상동성을 공유하고 있다.

<89> dAb(이에 연결된 불변 영역과 함께 또는 불변 영역 없이)는 유도체화되거나 또는 다른 기능성 문자와 연결될 수 있다. 예컨대, dAb는 화학적 연결, 유전적 융합, 비공유결합성 조합 등에 의해 다른 항체, 검출성 물질, 세포독성 물질, 약학적 물질 및/또는 다른 문자(예, 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와의 항체 조합을 매개할 수 있는 단백질 또는 웹타이드에 기능적으로 연결될 수 있다.

<90> dAb를 유도체화시킬 수 있는 유용한 검출성 물질로는 형광 화합물이 있다. 예시적인 형광 검출성 물질로는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌설포닐 클로라이드, 피코에리트린 등이 있다. 또한, dAb는 알칼리 포스파타제 포르세라디쉬 퍼옥시다제, 글루코스 옥시다제 등의 검출가능한 효소로 유도체화될 수 있다. dAb가 검출가능한 효소로 유도체화되었을 때, 효소에 의해 이용되어 검출가능한 반응 산물을 생성하는 추가적인 반응제를 부가함으로써, 검출한다. 또한, dAb는 바이오틴으로 유도체화될 수 있으며, 간접적인 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합 측정을 통해 검출될 수 있다.

<91> 또한, 본 발명은 PEG화되지 않은 항체 폴리웹타이드에 비해 활성(예 결합 친화성)이 감소되지 않으며, 반감기 증가 및 분해 내성을 제공하는 (이에 불변 영역가 연결되어 있거나 없는) PEG화된 dAb까지 확장된다.

<92> dAb는 반감기 증가 및 분해 내성을 획득하는데 유용한 폴리머 문자 (바람직하기로는 PEG)에 당업계에 공지된 방법을 이용하여 연결될 수 있다. 본 발명에서 이용할 수 있는 폴리머 모이어티는 합성 또는 천연의 것일 수 있으며, 선형 또는 분지형 체인, 폴리알킬렌, 폴리알케닐렌 또는 폴리옥시알킬렌 폴리머, 또는 분지형 또는 비분지형의 호모- 또는 혼테로-다당류 등의 다당류를 포함하나, 이들로 한정되진 않는다. 본 발명에 이용할 수

있는 합성 폴리머의 바람직한 예로는 선형 또는 분지형의 체인 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리(프로필렌 글리콜) 또는 폴리(비닐 알코올) 및 이들의 유도체나 치환된 형태를 포함한다. dAb 연결에 있어 특히 바람직한 치환된 폴리머로 메톡시(폴리에틸렌 글리콜) 등의 치환된 PEG를 포함한다. PEG와 함께 또는 PEG 대신 본 발명에 이용할 수 있는 천연 폴리머 모이어티로는 락토스, 아밀로스, 텍스트란 또는 글리코겐 뿐만 아니라 당업자들이 인지하고 있는 이들의 유도체를 포함한다.

<93> 유도체화된 형태의 폴리머 분자는, 예컨대 본원에 기재된 도메인 항체 폴리펩타이드의 아미노산 잔기와의 상호 작용을 허용하는, 추가적인 모이어티나 그곳에 존재하는 반응성 기를 가지는 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 N-하이드록시숙신이미드(MHS) 활성 에스테르, 숙신이미딜 프로피오네이트 폴리머 및 설프하이드릴-선택적 반응성 물질, 예컨대 말레이미드, 비닐 셀폰 및 티올을 포함한다. 본 발명에 사용가능한 PEG 폴리머는 선형 분자일 수 있으며 또는 다수개의 PEG 모이어티가 단일 폴리머에 존재하는 분지형일 수 있다.

<94> 반응성기(예, MAL, NHS, SPA, VS, 또는 티올)은 PEG 폴리머에 직접 부착되거나 또는 링커 분자를 통해 PEG에 접촉될 수 있다.

<95> 본 발명에 사용가능한 폴리머의 크기는 500 Da - 60 kDa 범위, 예컨대, 1000 Da - 60 kDa, 10 kDa - 60 kPa, 20 kDa - 60 kDa, 30 kDa - 60 kDa, 40 kDa - 60 kDa, 및 최대 50 kDa - 60 kDa일 수 있다. 본 발명에 사용되는 폴리머, 특히 PEG는 선형 체인 폴리머이거나, 또는 분지 형태를 가질 수 있다.

<96> 본 발명에 사용가능한 폴리머(PEG) 분자는 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 도메인 항체에 부착시킬 수 있다. PEG 또는 다른 폴리머 모이어티를 본 발명의 항체 폴리펩타이드 단량체 또는 다량체에 부착하는 첫번째 단계는, PEG 폴리머의 하이드록시 말단기를 친전자체-함유성 기능기로 치환하는 것이다. 특히, PEG 폴리머는 도메인 항체에 존재하는 시스테인 또는 라이신 잔기 중 어느 하나에 부착된다. 시스테인 및 라이신 잔기는 천연적으로 형성된 것일 수 있으며, 또는 항체 폴리펩타이드 분자로 조작될 수 있다. 예를 들어, 시스테인 잔기는 dAb 폴리펩티드의 C-말단에 재조합적으로 조작할 수도 있으며, 또는 dAb 또는 그외 항체 폴리펩티드 내의 특이적인 용매 접근 가능 위치에 있는 잔기를 시스테인 또는 라이신으로 치환할 수도 있다.

<97> 본 발명에 따른 dAb는 생체내에서의 반감기를 증가시킬 수 있는 하나 이상의 분자에 연결될 수 있다. 이러한 분자는 항원 결합부를 간섭하거나 입체적으로 방해하지 않도록 링커를 통해 dAb에 연결될 수 있다. 또 다른 방법으로, 이것은 불변 영역에 연결될 수 있다. 전형적으로, 이러한 분자는 생체내에서 자연적으로 형성되며 내인성 기전에 의한 분해 또는 제거에 내성을 보이는 폴리펩타이드이다. 반감기를 증가시키는 분자는 하기 중에서 선택할 수 있다:

<98> (a) 세포외 기질 유래 단백질, 예컨대 콜라겐, 라미닌, 인테그린 및 파이브로넥틴;

<99> (b) 혈액에서 발견되는 단백질, 예컨대 피브린 알파-2 마크로글로불린, 혈청 알부민, 파이브리노겐 A, 파이브리노겐 B, 혈청 아밀로이드 단백질 A, 햅타글로빈, 단백질, 유비퀴틴, 유테로글로불린, B-2 마이크로글로불린, 플라스미노겐, 라이소자임, 시스타틴 C, 알파-1-안티트립신 및 췌장 칩신 저해제;

<100> (c) 면역 혈청 단백질, 예컨대, IgE, IgG, IgM;

<101> (d) 수송 단백질, 예컨대 레티놀 결합 단백질, 알파-1-마이크로글로불린;

<102> (e) 데펜신(defensin), 예컨대, 베타-데펜신 1, 호중구 데펜신 1, 2 및 3;

<103> (f) 혈액-뇌 장벽이나 신경 조직에서 발견되는 단백질, 예, 멜라노코르틴 수용체, 마이엘린, 아스코르베이트 수송체;

<104> (g) 트랜스페린 수용체 특이적인 리간드-신경의약 제제 융합 단백질(US5977307 참조); 뇌 모세혈관 내피세포 수용체, 트랜스페린, 트랜스페린 수용체, 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자1(IGF 1) 수용체, 인슐린 유사 성장 인자2(IGF 2) 수용체, 인슐린 수용체;

<105> (h) 신장에 국소 존재하는 단백질, 예컨대, 폴리시스테인, 타입 IV 콜라겐, 유기 음이온 수송체 K1, 해이만의 항원(Heymann's antigen);

<106> (i) 간에 국소 존재하는 단백질, 예컨대 알코올 데하이드로제나제, G250;

<107> (j) 혈액 응고 인자 X;

<108> (k) α-1 안티트립신;

- <109> (1) HKF 1 α;
- <110> (m) 폐에 국소 존재하는 단백질, 예, 분비 성분(secretory component)(IgA 결합);
- <111> (n) 심장에 국소 존재하는 단백질, 예, HSP 27;
- <112> (o) 피부에 국소 존재하는 단백질, 예, 케라틴;
- <113> (p) 골 형성 단백질(BMP) 등의 골 특이적 단백질, 예, BMP-2, -4, -5, -6, -7 (또한, 골 형성 단백질(osteogenic protein)(OP-1)이라고도 함) 및 -8 (OP-2);
- <114> (q) 종양 특이 단백질, 예, 인간 트로포블라스트 항원, 헤르셉틴 수용체, 에스트로겐 수용체, 카텝신, 예컨대 카텝신 B(간과 비장에서 발견됨);
- <115> (r) 질병 특이 단백질, 예, 활성화된 T 세포에서만 발현되는 항원; LAG-3(림프구 활성화 유전자); 오스테오프로테게린(osteoprotegerin) 리간드(OPGL), Nature 402, 304- 309, 1999 참조; OX40(활성화된 T 세포에서 발현되는 TNF 수용체 계열의 일원 및 인간 T 세포 백혈병 바이러스 타입-1(HTLV-1)-생산 세포에서 특이적으로 상향-조절되는 것으로 알려져 있는 오직 공동-자극성 T 세포 분자, J. Immunol. 2000 Jul;165(6):263-70 참조; CG6512 초파리, 인간 파라플레긴(paraplegin), 인간 FtsH, 인간 AFG3L2, 뮤라인 ftsH 등의 (관절염/종양과 관련있는) 메탈로프로테아제; 산성 섬유모세포 성장 인자(FGF-1), 염기성 섬유모세포 성장 인자(FGF-2), 혈관 내피세포 성장 인자/혈관 투과성 인자(VEGF/VPF), 형질전환 성장 인자-알파(TGF-알파), 종양 괴사 인자-알파(TNF-알파), 안지오게닌, 인터루킨-3(IL-3), 인터루킨-8(IL-8), 혈소판 유래 내피세포 성장 인자(PD-ECGF), 태반 성장 인자(PIGF), 미드킨(midkine) 혈소판 유래 성장 인자-BB(PDGF), 프랙탈카인(fractalkine) 등의 신생혈관형성 성장 인자;
- <116> (s) 스트레스 단백질(열 충격 단백질);
- <117> (t) Fc 수송에 관여하는 단백질; 및
- <118> (u) 내인성 단백질, 예컨대 혈청 알부민에 대한, 항체, 단편 또는 유도체.
- <119> 본 발명의 다른 예에서, 제1 측면에 따른 dAb는 예컨대, 헤테로- 또는 호모-이량체, 헤테로- 또는 호모-삼량체, 헤테로- 또는 호모-사량체, 또는 그 이상의 헤테로- 또는 호모-다량체와 같이 다량체화될 수 있다. 다량체화는 항원 결합 세기를 증가시킬 수 있으며, 결합 세기는 복수의 결합부의 결합 친화성의 합이다.
- <120> 따라서, 본 발명은 제1 측면에 따른 하나 이상의 추가적인 도메인 항체에 연결된 도메인 항체를 제공한다. 각 dAb는 동일하거나 상이한 항원에 결합할 수 있다.
- <121> dAb 다량체는 연결된 하나 이상의 dAb를 더욱 포함할 수 있으며, 여기에서 각 dAb는 상이한 항원, 이른바 "듀얼-특이적 리간드" 등의 다중-특이적 리간드에 결합한다. 예컨대, 듀얼 특이적 리간드는 V_H 도메인 한쌍 또는 V_L 도메인 한쌍을 포함할 수 있다. 이러한 듀얼 특이적 리간드는 Domantis Ltd의 WO 2004/003019 (PCT/GB2003/002804)에 기재되어 있다.
- <122> 제2 측면에서, 본 발명은 제1 측면에 따른 유효량의 dAb와 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <123> "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 상용가능한, 임의의, 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항세균제, 항진균제, 등장제, 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체의 예로는 하나 이상의 물 염수, 포스페이트 완충화된 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 뿐만 아니라 이들의 조합을 포함한다. 다른 경우들에서, 등장제, 예컨대 당, 만니톨, 소르비톨 또는 소듐 클로라이드 등의 폴리알코올을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 약학적으로 허용가능한 물질은 습윤제, 유화제, 보존제 또는 완충제 등의 보습성(wetting) 함량 또는 소량의 보조 물질을 포함한다.
- <124> 조성물은 액체, 반고체 또는 고체 투여 형태 등의 다양한 형태, 예컨대, 액체 용액(예, 주사용 및 주입용 용액), 분산액 또는 혼탁액, 정제, 환제, 산제, 리포좀 및 콰제일 수 있다. 바람직하기로는, 조성물은 면역화하기 위한 주사용 용액 형태이다. 투여는 정맥내, 피하내, 복막내, 근육내, 경피, 경막내 및 동맥내일 수 있다.
- <125> 치료 조성물은 일반적으로 취급 및 보관 조건하에서 멸균성 및 안정적이어야 한다. 조성물은 용액, 마이크로에 멸균, 분산액, 리포좀 또는 약물 고농축에 적합한 그의 정렬된 구조(ordered structure)로 제형화될 수 있다. 멸균 주사액은 상기에 나열한 성분 한가지나 성분들의 조합과 함께, 활성 화합물(즉 dAb)을 적정 용매 중에 필

요한 함량으로 혼입하고, 여과 멸균함으로써, 제조할 수 있다.

<126> 또한, 조성물은 멸균 주사액을 제조하기 위한 멸균 분말로 제형화할 수 있다. 용액의 적정 유동성은 예컨대 톡시틴 및/또는 계면활성제 등의 코팅제를 이용함으로써 유지시킬 수 있다.

<127> 특정 예에서, 활성 화합물은 임플란트, 경피 패치 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템 등의, 조절된 방출 제형과 같이, 화합물이 신속하게 방출이 되지 않도록 하는 담체와 함께 만들 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수화물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르소에스테르(polyorthoester) 및 폴리락트산과 같은 혼용가능한 폴리머를 사용할 수 있다.

<128> 또한, 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 이러한 예로, dAb는 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 정제로 압축되거나 또는 개체의 식이에 직접 혼입할 수 있다.

<129> 조성물은 직장 투여용으로 제형화될 수 있다.

<130> 보충적인 활성 화합물도 또한 조성물에 혼입될 수 있다. 도메인 항체는 한가지 이상의 추가적인 치료제, 예컨대 항염증성 화합물 가용성 TNF- α 수용체 또는 인간 TNF- α 생산을 저해하는 화학제 또는 사이토카인이나 세포표면 분자와 같은 그외 카겟에 결합하는 항체와 함께 제형화되거나/되며 공동-투여될 수 있다. 또 다르게는, 단백질 A, C G 또는 L과 같은 가용성 면역화학제와 함께 투여될 수 있다.

<131> 유효량은 본 발명의 dAb를 치료학적 유효량 또는 예방학적 유효량으로 포함할 수 있다. 치료학적 유효량은 원하는 치료 결과를 달성하기 위한, 필수 기간 동안 투여량으로서 유효한 양을 의미한다. 예방학적 유효량은 원하는 예방 결과를 달성하기 위해, 필수 기간 동안 투여량으로서 유효한 양을 의미한다.

<132> 바람직한 예로, 조성물은 포유류, 바람직하게는 인간 또는 영장류에 투여된다.

<133> 제3 측면에서 본 발명은 인간 TNF- α 를 검출하기 위한 진단적 적용에서의 본 발명의 제1 측면에 따른 dAb의 용도를 제공한다.

<134> 예컨대, 본 발명에 따른 항-인간 TNF- α dAb를 사용하여 예컨대 혈청 또는 혈장과 같은 생체 시료에서 효소 면역흡착 분석(ELISA), 방사면역분석(RIA) 또는 면역조직화학과 같은 통상적인 면역분석을 이용하여 인간 TNF- α 를 검출할 수 있다. 본 발명에 따른 항-인간 TNF- α dAb는, 검출가능한 물질로 표지된 재조합 인간 TNF- α 표준물질과 비표지 항-인간 TNF- α 항체를 이용한 경쟁 면역 분석에 의해 생체 체액에서 분석할 수 있다.

<135> 또한, 본 발명에 따른 항-인간 TNF- α dAb를 사용하여 인간을 제외한 다른 종, 예컨대 침팬지, 마모셋, 레수스(rhesus), 마우스 및 돼지로부터 TNF- α 를 검출할 수 있다.

<136> 또한, 본 발명에 따른 항-인간 TNF- α dAb는 TNF- α 활성 저해를 원하는 세포 배양 적용에 사용할 수 있다.

<137> 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제2 측면에 따른 약학 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 개체에서 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

<138> 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애는, 장애를 겪고 있는 개체에서의 TNF- α 의 존재가 장애 악화에 기여하는 인자나 장애의 병리생리에 원인인 것으로 확인되거나 또는 의심되는 질병 및 기타 장애를 포함하는 것으로 의도된다. 바람직하기로는, 인간 TNF- α 활성이 특징인 장애는 염증; 염증성 질환; 패혈성 쇼크, 내독성 쇼크, 그램 음성 패혈증 및 독성 쇼크 증후군과 같은 패혈증; 류마티스 관절염, 류마티스 척추염, 골관절염, 통풍성 관절염(gouty arthritis), 알레르기, 다발성 경화증, 자가면역성 당뇨병, 자가면역성 포도막염 및 신장 증후군과 같은 자가면역 질환; 감염으로 인한 열 및 근통, 감염에 부차적인 악액질과 같은 감염성 질환; 이식 편대 숙주 질환; 종양 증식 또는 전이; 성인의 호흡 곤란 증후군, 쇼크 폐, 만성 폐 염증 질환, 폐의 유육종증, 폐 섬유증 및 규폐증과 같은 폐 장애; 크론 질환 및 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 장애; 심장 장애; 염증성 골장애, 간염; 응고 장애(coagulation disturbance); 화상; 재판류 손상; 켈로이드 형성; 및 반흔 조직 형성으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<139> 명세서 전반에 "포함한다"라는 용어 또는 이의 "포함한다" 또는 "포함하는" 등의 변형 용어는 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 포함함을 암시하는 것으로 이해될 것이며 어떠한 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 배제하는 것은 아니다.

<140> 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 본 명세서에 원용으로서 포함된다. 본 명세서에 포함된 문서, 법령, 재료, 장치, 논문 등에 관한 모든 논의는 단지 본 발명에 대한 정황을 제공하는 목적을 위한 것이다. 임의의 또는 모

든 상기 내용이 선행 기술 기반의 일부를 이루거나 오스트레일리아나 다른 장소에서 본 출원의 각 청구항이 우선일 전에 본 발명과 관련된 분야에서 일반적인 공유 기술이었음을 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

<141> 본 발명의 특징으로 더욱 명확히 이해할 수 있도록, 그의 바람직한 형태를 하기의 비제한적인 실시예를 들어 설명한다.

실시 예

<148> 실시예 1 재료 및 방법

<149> 신세계 영장류의 VL 유전자 분리

<150> 마모셋(속: *Callithrix*, 종: 미확인) 및 올빼미 원숭이(*Aotus trivirgatus*)의 계놈 DNA를 ECACC(European Collection of Cell Cultures)로부터 각각 카탈로그 번호 85011419 및 90110510으로 입수하였다. 마모셋 DNA는 세포주 B95-8로부터 유래된 것이고 올빼미 원숭이 DNA는 세포주 OMK 637-69로부터 유래된 것이다.

<151> 인간 V_k 리더 서열과 재조합 신호 서열(RSS)를 근간으로 한 축중 프라이머(Degenerate primer)는 Walter and Tomlinson, Antibody Engineering: A Practical Approach (1996)으로부터 유래된 것이었다. 생식세포 V_k DNA 중쪽에 사용된 프라이머는 하기와 같다:

<152> 프라이머 VK1BL

<153> AATCKCAGGTKCCAGATG (서열번호 11)

<154> 프라임 VK1BL35a

<155> GTTYRGGTKKGTAACACT (서열번호 12)

<156> 프라이머 VK1BL35b

<157> ATGMCTTGTWACACTGTG (서열번호 13)

<158> 계놈 PCR (30회 사이클)을 텍 중합효소와 프라이머 쌍 VK1BL x VK1 BL35a 또는 VK1BL x VK1BL35b 중 어느 하나를 이용하여 수행하였다. 클로닝된 서열과 사용된 2개의 프라이머 세트 간에 중첩이 있었다.

<159> PCR 산물은 인비트로절다의 TOPO TA 클로닝 키트(Cat No K4500-01)에 클로닝하고, M13 정방향 및 pUC 역방향 프라이머를 이용하여 서열분석하였다. 서열은 역방향 및 정방향으로 확인하였다. 주요 서열에 PCR 실수가 발생되지 않았는지를 더욱 검증하기 위해, PCR과 클로닝 과정을 마모셋 서열에 대해 2회 반복하였다. 뉴클레오타이드(서열번호 14-24 및 서열번호 36-41) 및 아미노산(서열번호 25-35 및 서열번호 42-47)은 도 2에 나타낸다. 마모셋 서열 1, 2 및 3이 확인되었다. 서열 4, 5, 6, 7 및 8은 단지 초기 PCR에서만 나타났다. 서열 9, 10 및 11은 반복(즉, 2차) PCR 및 클로닝에서만 나타났다.

<160> 올리고 합성과 어셉터 서열로의 클로닝

<161> 4개의 CDR 서열, 즉 올빼미 원숭이 서열 1(서열번호 42)로부터 유래된 YAATKLQS (서열번호 1), 올빼미 원숭이 서열 2(서열번호 43)로부터 유래된 YEASSLQS (서열번호 2), 마모셋 서열 1(서열번호 25)로부터 유래된 YEASKLQS(서열번호 3), 및 마모셋 서열 2(서열번호 26)로부터 유래된 YSASNLET(서열번호 4)를 도 2에 나타낸 아미노산 서열들로부터 선택하였다. 올빼미 원숭이 서열 5, YYASSLQS(서열번호 48)이 GI6176295 아오투스 난시이내(*Aotus nancymaeae*)(Ma's night monkey) cDNA 서열과 상동한 것으로 확인되었으며, 나머지 서열은 모두 고유 서열이었다.

<162> 발현 벡터(도만티스사의 벡터)내 어셉터 가변부(항-TNF 도메인 항체) 서열을 KpnI 및 SmaI으로 연속 절단(25 μg)하여, 제한효소 절단 맵에 표시되어 있는 바와 같이 대부분의 FR2 및 CDR2를 적축하였다. 이어, 벡터는 겔 정제하여, 적출된 야생형 FR2 및 CDR2 서열을 취하였다.

<163> 올리고 쌍(도 4A 및 4B에 나타낸 각각 500 pmol)을 5분간 95°C에서 인큐베이션한 다음 핫 블력상에서 온도를 서서히 실온이 되게 하여, 올리고 어닐링을 수행하였다. 클레나우 반응을 dNTP 존재하에 수행하는 동안 중첩은 중첩 부분이 채워졌다.

<164> 친화성 성숙

<165> 서열번호 7의 서열에서 하나의 아미노산 잔기에 변화를 준 14개의 각각의 라이브러리를 구축함으로써 마모셋 CR-그래프트 dAb 화합물 145(서열번호 7)의 친화성 성숙을 수행하였다. 선정된 잔기는 하기에 음영으로 나타낸다.

<166> DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQ**SIDSYLIWYQQKPGKA**PKLLIYSASNLETG

<167> APSRFSG**SGSGTDFLTISSLD**PEDFATYYCQQVWRP**T**TFGQGTKVEIKR

<168> 선정은 성숙형 인간 Ig 레퍼토리에 변화를 주는 것으로 알려져 있는 CDR1 및 CDR3의 잔기와 관련 dAb에 돌연변이를 유발한 후 기능적 단백질을 생산하는 것으로 관찰된 프레임워크 잔기를 기초로 하였다. 선정된 잔기 각각에서, 상보적인 정방향 및 역방향 PCR 프라이머 쌍을 NKK 축중(degeneracy)이 있도록 설계하고, 2번의 초기 PCR 반응을 각각 단일 돌연변이성 프라이머 및 측면 프라이머로 수행하였다. 완료한 후, 2가지 PCR 산물을 어닐링시키고, 측면 프라이머만을 이용하여 증폭시켰다(PCR의 중첩 연장에 의한 스플라이싱; Lowman H. L. & Clackson T. (eds), Phage Display: A practical approach, Oxford University Press, Oxford, UK). 클론은 먼저 고상 TNF를 이용한 ELISA에 의해 스크리닝하고, 양성 클론을 서열분석하였다. dAb 단백질은 최상의 클론들로부터 정제하고, 수용체 결합 분석 및 :929 세포독성 분석에서의 효능을 평가하였다. 화합물 100(서열번호 9) 및 123(서열번호 8)이 모 dAb, 화합물 145(서열번호 7)에 비해 향상된 TNF-중화력을 가진 것으로 확인되었다.

<169> 화합물 100(서열번호 9) 및 123(서열번호 8)의 친화성-강화 치환을 조합 실시하여, L929 세포독성 분석에서 더욱 향상된 효능을 가진 항-TNF dAb(화합물 196; 서열번호 10)를 수득하였다.

결과

수용체 결합 분석(RBA) 및 세포독성 분석에서 항-TNF dAb 클론의 효능

<172> TNF가 이의 수용체에 결합하는 것과 TNF-매개성 L929 세포의 세포독성을 중화하는 것에 있어 항-TNF dAb의 능력을 하기와 같이 확인하였다.

수용체 결합 분석

<174> 14곳의 선정된 위치에 변화를 가한 dAb는, TNF가 재조합 TNF 수용체 1(p55)에 결합하는 것을 저해하는 능력에 대해 조사하였다. 간략하게, 맥시솝(maxisorp) 플레이트를 30 mg/ml의 항-인간 Fc 마우스 단일클론 항체 (Zymed, 샌프란시스코, 미국)와 함께 하룻밤동안 인큐베이션하였다. 웰을 0.05% 트윈-2이 포함된 PBS(phosphate buffered saline)로 헹군 다음 PBS 중의 1% BSA로 블록킹하고, 이어 100 ng/ml의 TNF 수용체 1 Fc 융합 단백질(R&D Systems, Minneapolis, USA)과 함께 인큐베이션하였다. 각 dAb는 세정된 웰에 첨가된 TNF 와 최종 농도 10 ng/ml로 혼합하였다. TNF 결합은, 1:500으로 희석한 호르세라디쉬 폐록시다제 표지된 스트렙타비딘(Amcrsham Biosciences, UK)을 첨가하고, 이어 TMB 기질(KPL, Gaithersburg, USA)과 함께 인큐베이션하여, 0.2 mg/ml의 바이오틴화된 항-TNF 항체로 검출하였다. 반응은 HC1을 첨가하여 중지시키고, 450 nm에서 흡광도를 판독하였다. 항-TNF dAb 활성은 TNF 결합 감소로 이어지며, 따라서 대조군으로 TNF만을 사용한 경우에 비해 흡광도가 감소되었다(도 5).

L929 세포독성 분석

<176> 미니라이브러리 다양화 방법에 의해 동정된 화합물 100(서열번호 9) 및 123(서열번호 8) 등의 항-RNF dAb를, 또한 마우스 L929 섬유모세포에서 TNF의 세포독성 활성을 중화하는 능력에 대하여 조사하였다(Evans, T. (2000) Molecular Biotechnology 15, 243-248). 간략하게, 마이크로타이터 플레이트에 접종된 L929 세포는 항-TNF dAb, 100 pg/ml의 TNF 및 1 mg/ml의 액티노마이신 D(Sigma, Poole, UK)와 함께 하룻밤 인큐베이션하였다. 이후, [3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-설포페닐)-2H-테트라졸륨(Promega, Madison, USA)과 함께 인큐베이션한 다음 490 nm에서 흡광도를 판독하여, 세포 생존성을 측정하였다. 항-TNF dAb 활성은 TNF 세포독성 감소로 이어져, 따라서 대조군으로 TNF만을 사용한 경우와 비교하여 흡광도가 증가되었다. 이 결과는 모 dAb 화합물 145(서열번호 7)과 비교하여 도 6에 나타내었다.

<177> 특이적 구체예에서 나타낸 바와 같이 본 발명은 넓게 기재된 본 발명의 사상 또는 범위를 이탈하지 않으면서 여러가지 변형 및/또는 수정이 이루어질 수 있음을 당업자는 인식할 것이다. 따라서 본 구체예들은 어떠한 경우에도 한정적이 아닌 설명적인 것으로 간주되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- <142> 도 1은 dAb의 아미노산(서열번호 6) 및 뉴클레오타이드 서열(서열번호 5)을 나타낸 것이다.
- <143> 도 2는 마모셋 원숭이의 11가지 Vk 유전자 세그먼트와 올빼미 원숭이의 6가지 Vk 유전자 세그먼트의 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열을 나타낸 것이다.
- <144> 도 3은 어셉터 dAb 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열(양 가닥)을 나타낸 것이다. CDR2를 포함한 영역을 자르는 KpnI 및 San DI의 제한효소 절단 부위가 도에 표시되어 있다. 적출되는 CDR2 잔기는 밑줄로 표시되어 있다.
- <145> 도 4는 도 2에 나타낸 뉴클레오타이드(A) 및 아미노산(B) 서열의 클로닝 및 최종 서열 검증 과정에 사용된 올리고뉴클레오타이드를 나타낸 서열 정렬이다.
- <146> 도 5는 TNF의 재조합 TNF 수용체와의 결합을 저해하는 CDR-2 그래프트된 dAb의 능력을 보인 것이다. 테스트한 dAb는 다음과 같다: 올빼미 원숭이 1(CDR= YAATKLQS; 서열번호 1), 올빼미 원숭이 2(CDR=YEASSLQS; 서열번호 2), 마모셋 1 (CDR=YEASKLQS ; 서열번호 3), 마모셋 2 (CDR=YSASNLET; 서열번호 4) 및 어셉터 dAb (CDR=YSASELQS; 서열번호 49).
- <147> 도 6은 화합물 100 및 123에서 마우스 L929 섬유모세포에서 TNF의 세포독성 활성을 중화시키는 능력이 어셉터 dAb(화합물 145)에 비해 향상되었음을 나타낸 것이다.

도면

도면1

1	GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCT CTG TCT GCA TCT GTA	45
1	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val	15
46	GGA GAC CGT GTC ACC ATC ACT TGC CCG GCA AGT CAG AGC ATT GAT	90
16	Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp	30
91	AGT TAT TTA CAT TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGC AAA CCC CCT AAG	135
31	Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys	45
136	CTC CTG ATC TAT AGT GCA TCC CAG TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA	180
46	Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser	60
181	CGT TTC AGT GGC AGT GGA TCT GGG ACA CAT TTC ACT CTC ACC ATC	225
61	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile	75
226	AGC AGT CTC CAA CCT GAA GAT TTT GCT ACG TAC TAC TGT CAA CAG	270
76	Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln	90
271	GTT GTG TGG CGT CCT TTT ACG TTC GGC CAA GGC ACC AAG GTC GAA	315
91	Val Val Trp Arg Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu	105
316	ATC AAA CGG 324	
106	Ile Lys Arg	

도면2a**마모셋 서열****마모셋 뉴클레오타이드 서열 1(서열번호 14)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCATC
 ACTTGCCCCGGCGAGTCAGGACATTAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGGACATATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTACTGTCAG

마모셋 뉴클레오타이드 서열 2(서열번호 15)

GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
 ACTTGCTGGGCAAGTCAGGGTATTAGCCACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
 GCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTCATCAAATTAGAAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA
 GGAAGTGGATCCAGGACAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA
 ACATATTACTGTCAA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 3(서열번호 16)

GACATCCAGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
 ACTTGCCCCGGCAAGTCAGGGTATTAGCCACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
 GCCCTAAGCTCCTGATCTATGGGGCATCAAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA
 GGAAGTGGATCTGGGACAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA
 ACATATTACTGTCAA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 4(서열번호 17)

GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
 ACTTGCTGGGCAAGTCAGGGTATTAGCCACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
 GCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTCATCAAATTAGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA
 GGAAGTGGATCCAGGACAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA
 ACATATTACTGTCAA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 5(서열번호 18)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCATCTTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCATC
 ACTTGCCCCGGCGTGTAGGACATTAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGGACATATTTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTACTGTCAG

도면2b**마모셋 뉴클레오타이드 서열 6(서열번호 19)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGACAGAGTTACCATC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAGTAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
 ACTCCTAGGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTACAACACTGGGATTCCCTCTCGGTTCAGC
 GGCAGTGGATCTGGACAGACTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATGTTGCA
 ATTATTAATTACTGTCAA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 7(서열번호 20)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCAC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGACATATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTAATTACTGTCA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 8(서열번호 21)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCAC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGACATATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTAATTACTGTCA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 9(서열번호 22)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCGTC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGACATATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTAATTACTGTCA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 10(서열번호 23)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCAC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGACATATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTAATTACTGTCA

마모셋 뉴클레오타이드 서열 11(서열번호 24)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGGCAAAGTCACCAC
 ACTTGCCGGGCGAGTCAGGCCATTAAACAAGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGACA
 GTCCCTAAGCCCCCTGATCTATGAGGCATCCAAATTGCAAAGTGGGTTCCCATCAAGGTTCA
 GGCAGTGGATCTGGACATATTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGCTGCA
 ACTTATTAATTACTGTCA

도면2c

마모셋 아미노산 서열 1(서열번호 25)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRASQDINKWLAWYQQKPGTVPKPLIYEASKLQSGVPSRFS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 2(서열번호 26)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISHWLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLETGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDIAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 3(서열번호 27)

DIQMTQTPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASNLETGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDIAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 4(서열번호 28)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISHWLAWYQQKPGKAPKLLIYSASNLTGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDIAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 5(서열번호 29)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRACQDINKWLAWYQQKPGKAPKLLIYASNLGTGVPSRFS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 6(서열번호 30)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKTPRLLIYAASSLQTGIPSRFS
GSGSGTDTYTLTISSLQSEDVAIYYCQ

마모셋 아미노산 서열 7(서열번호 31)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRASQDINKWLAWYQQKPGTVPKPLIYEASKLQSGVPSRLS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 8(서열번호 32)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRASQDINKWSAWYQQKPGTVPKPLIYEASKLQSGVPSRFS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 9(서열번호 33)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRASQDINKWLAWYQQKPGTVPKPLIYEASKLQSGVPSRFS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

마모셋 아미노산 서열 10(서열번호 34)

DIQMTQSPSSLTASVGGKVTITCRASQDINKWLAWYQQKPGTVLKPLIYEASKLQSGVPSRFS
GSGSGTYFTLTISSLQPEDAATYYCQ

도면2d**마모셋 아미노산 서열 11(서열번호 35)**

DIQMTQSPSSLTAVGGKVTITCRASQDINKWLAWYQQKPGTVPKPLIYEASKLQSGVPLRFS
GSGSGTYFTLTISLQPEDAATYYCQ

율■미 원숭이 서열**율■미 원숭이 뉴클레오타이드 서열 1(서열번호 36)**

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCGTCTGCATCTGCAGGAGACAGAGTCACCATC
ACCTGCCAGGTGAGTCAGGGAAATTAGCAGTGAAATTACTCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
GCCCTATGCTCTTGATCTATGCTGAACCAAATTGCACTCGGGAAATCCCATCTCGGTTCACT
GGCATGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTGCT
ACTTATTACTGTCAA

율■미 원숭이 뉴클레오타이드 서열 2(서열번호 37)

GACATCCAGATGACCCAGTCTGCATTCTCCCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATT
ACTTGCCAGCGAGTCAGGGATTACAGTGATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAGCAGGGAAC
GCCCTAAAGCTCTGATCTATGAGGCATCCAGTTACAAGCAGGTTCCCATCAAGGTTCA
GGCAGTGGATCTGGGAGAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTGTA
ACTTATTACTGTCAA

율■미 원숭이 뉴클레오타이드 서열 3(서열번호 38)

GACATCCAGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGCGAGTCAGACATTACAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
ACTCCTAGGCTCTGATCTATGCTGCATCCAGTTGCAAACACTGGGATTCCCTCTCGGTTCA
GGCAGTGGATCTGGGACAGACTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATCGCA
ACATATTACTGTCAA

율■미 원숭이 뉴클레오타이드 서열 4(서열번호 39)

GACATCCAGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTGCCTGCATCTGTAGGAGACAAAGTCACCATC
ACTTGCCGGCAAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
GCCCTAAAGCTCTGATCCATAAGGCATCAAATTGAAACAGGGTCCCATCAAGGTTCA
GGAAGTGGATCTGGGACAGATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATCGCA
ACATATTACTGTCAA

율■미 원숭이 뉴클레오타이드 서열 5(서열번호 40)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGACAAAGTCACCATC
ACTTGCCGGCAAGTCAGGGATTAGCAATAATTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAA
GCCCTAAAGCCCCCTGATCTATTATGCTCCAGTTGCAAAGCGGGGTTCCCATCAAGGTTCA
GGCAGTGGATCTGGGGCAGATTACACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTGCA
ACATATTACTGTCAA

도면2e

울■미 원숭이 뉴클레오파이드 서열 6(서열번호 41)

GACAACAGATGATCCAGTCTCCATCTTCCCTGACTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCGAGCCAGTCAGAGTATTAGCACCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGACA
GTCCCTAAGCCTCTGATCTATGACGCATCCAAATTGCTAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGT
GGCTGTGGATCTGGGACAGAATTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTGTCA
ACTTATTACTGTCAA

울■미 원숭이 아미노산 서열 1(서열번호 42)

DIQMTQSPSFLSASAGDRVTITCQVSQGISSELLWYQQKPGKAPMLLIYAATKLQSGIPSRFS
GHGSGTDFTLTISSLQPPDFATYYCQ

울■미 원숭이 아미노산 서열 2(서열번호 43)

DIQMTQSAFSLASAVGDRVTITCQASQGISDLAWYQQKPGCNASKLLYEASSLQSEVPSRFS
GSGSGRDFTLTISLQPEDFVTTYCQ

울■미 원숭이 아미노산 서열 3(서열번호 44)

DIQMTQTPSSLASAVGDRVTITCRASQDIYNLAWYQQKPGKTPRLLIYAASSLQTGIPSRFS
GSGSGTDFTLTISLQPDIDFAITYYCQ

울■미 원숭이 아미노산 서열 4(서열번호 45)

DIQMTQTPSSLASAVGDKVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIHKASNLEFGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ

울■미 원숭이 아미노산 서열 5(서열번호 46)

DIQMTQSPSSLTASVGDKVTITCRASQGISNNLAWYQQKPGKAPKPLIYYASSLQSGVPSRFS

GSGSGADYTLTTSSLQPEDFATYYCQ

울■미 원숭이 아미노산 서열 6(서열번호 47)

DNQMTQSPSSLTASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGTVPKPLIYDASKLLSGVPSRFS

GCGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ

도면3

서열번호 6 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q

서열번호 5 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGCAAGTCA 80

서열번호 53 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAACCATCACTTGCCGGCAAGTCA 80

S I D S Y L H W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S E

GAGCATTGATAAGTTATTTACATTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTGCATCCGAGT 160

GAGCATTGATAAGTTATTTACATTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTGCATCCGAGT 160

L Q S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P

TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT 240

TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT 240

E D F A T Y Y C Q Q V V W R P F T F G Q G T K V E I K

GAAGATTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTTGTGTGGCGTCCTTACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA 320

GAAGATTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTTGTGTGGCGTCCTTACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA 320

R

ACGG 324

ACGG 324

도면4a

서열번호
 5 Acceptor dAb sequence
 6 Owl Monkey Sequence 1
 54 Owl Genomic 1
 55 Owl Monkey Genomic Reverse 1
 56 Peeling Confirmation Owl Monkey
 57 Owl Genomic 2
 58 Owl Monkey Genomic Reverse 2
 59 Peeling Confirmation Owl Monkey
 60 Marmoset Sequence 1
 61 Owl Genomic 3
 62 Owl Monkey Genomic Reverse 3
 63 Peeling Confirmation Marmoset
 64 Marmoset Sequence 2
 65 Marmoset Genomic 2
 66 Marmoset Genomic Reverse 2
 67 Peeling Confirmation Marmoset

Acceptor dAb sequence
 Owl Monkey Sequence 1
 Owl Genomic 1
 Owl Monkey Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Owl Genomic 2
 Owl Monkey Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Marmoset Sequence 1
 Marmoset Genomic 1
 Marmoset Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Marmoset
 Marmoset Sequence 2
 Marmoset Genomic 2
 Marmoset Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Marmoset

Acceptor dAb sequence
 Owl Monkey Sequence 1
 Owl Genomic 1
 Owl Monkey Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Owl Genomic 2
 Owl Monkey Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Marmoset Sequence 1
 Marmoset Genomic 1
 Marmoset Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Marmoset
 Marmoset Sequence 2
 Marmoset Genomic 2
 Marmoset Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Marmoset

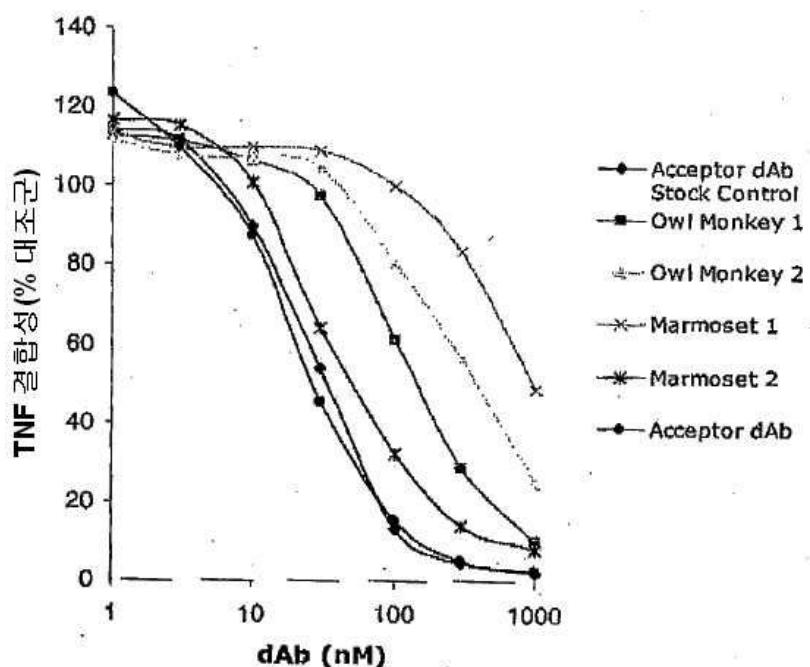
Acceptor dAb sequence
 Owl Monkey Sequence 1
 Owl Genomic 1
 Owl Monkey Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Owl Genomic 2
 Owl Monkey Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Marmoset Sequence 1
 Marmoset Genomic 1
 Marmoset Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Marmoset
 Marmoset Sequence 2
 Marmoset Genomic 2
 Marmoset Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Marmoset

Acceptor dAb sequence
 Owl Monkey Sequence 1
 Owl Genomic 1
 Owl Monkey Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Owl Genomic 2
 Owl Monkey Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Owl Monkey
 Marmoset Sequence 1
 Marmoset Genomic 1
 Marmoset Genomic Reverse 1
 Peeling Confirmation Marmoset
 Marmoset Sequence 2
 Marmoset Genomic 2
 Marmoset Genomic Reverse 2
 Peeling Confirmation Marmoset

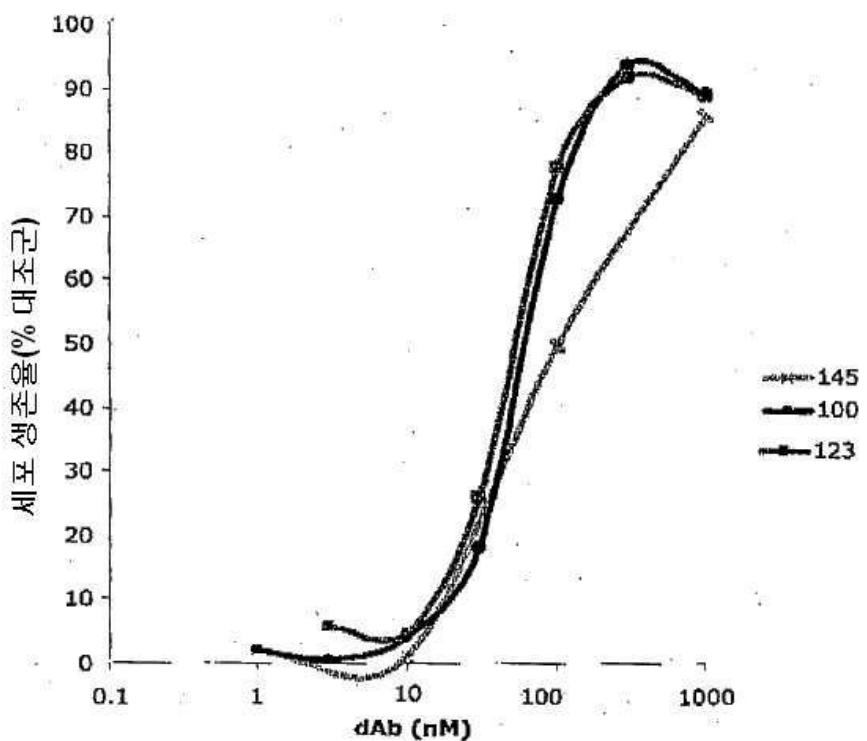
AC09

도면4b

도면5



도면6



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> WOOLVEN, Benjamin P.

TOMLINSON, Ian M.

LEE, Jennifer A.

DOYLE, Anthony G.

JENNINGS, Philip A.

<120> ANTI-INFLAMMATORY dAB

<150> PCT/AU2006/001940

<151> 2006-12-20

<150> US 60/187,272

<151> 2006-06-28

<150> AU 2005907124

<151> 2005-12-20

<160> 77

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 1
Tyr Ala Ala Thr Lys Leu Gln Ser
1 5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 2
Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 3
Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 4
Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 5
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 5

gacatccaga tgaccaggc tccatctct ctgtctgcat ctgttaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattgtat agttatttac attggtagcca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatagt gcatccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tggcacatgt ttcaactca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttc ctactacta ctgtcaacag gttgtgtggc gtcctttac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 6

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

<210> 7

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 7

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

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 8

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 Ala Ile Asp Ser Tyr

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Trp Arg Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 9

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 9

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 Ser Ile Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 10
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthesized construct

<400> 10
 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 Ala Ile Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 11
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthesized construct

<400> 11
aatckcaggt kccagatg 18

<210> 12
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthesized construct

<400> 12
gttyrgtktk gtaacact 18

<210> 13
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthesized construct

<400> 13
atgmcttgwt acactgtg 18

<210> 14
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 14
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc ctgactgcatt ctgttaggagg caaagtacc 60
atcaacttgcc gggcgagtca ggacattaac aagtggtag cctggtatca gcagaaaccca 120
gggacagtcc ctaagccccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacatat tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgctg caacttatta ctgtcag 267

<210> 15
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 15
gacatccaga tgatccagtc tccatcttcc ctgtctgcatt ctgttaggaga cagagtacc 60
atcaacttgct gggcaagtca gggtagttagc cactggtag cctggtatca gcagaaaccca 120
gggaaagccc ctaagctct gatctatagt gcatcaaatt tagaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc caggacagat tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcaa 267

<210> 16
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Callithrix, species unknown

<400> 16
 gacatccaga tgaccagac tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggatttgc agctggtag cctggtatca gcagaaaccca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgg gcatcaaatt tgaaaacagg ggtcccatca 180
 agattcagcg gaagtggatc tggacagat tttactctca ccatcagcag tctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcaa 267

<210> 17
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Callithrix, species unknown

<400> 17
 gacatccaga tgatccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcaagtca gggatttgc cactggtag cctggtatca gcagaaaccca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatagt gcatcaaatt taggaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc caggacagat tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcaa 267

<210> 18
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Callithrix, species unknown

<400> 18
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggagg caaagtacc 60
 atcacttgcc gggcggtca ggacattaac aagtggtag cctggtatca gcagaaaccca 120
 gggacagtcc ctaagccccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggacatata tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatgtca caacttatta ctgtcag 267

<210> 19
 <211> 267
 <212> DNA
 <213> Callithrix, species unknown

<400> 19
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagttacc 60
 atcacttgcc gggcggtca gggcatttagt aattatttag cctggtatca gcagaaaccca 120
 gggaaaactc cttaggctct gatctatgtc gcatccagg tacaactgg gattccctct 180
 cggttcagcg gcagtggatc tggacagac tacactctca ccatcagcag cctgcagtc 240

gaagatgttgc aatttatta ctgtcaa 267

<210> 20
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 20
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggagg caaagtacc 60
atcaacttgc gggcgagtca ggacattaac aagtggtag cctggatca gcagaaacca 120
gggacagtcc ctaagccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggtcagcg gcagtggatc tgggacatat ttactctca ccatcagcag cctgcagect 240
gaagatgtcga caacttatta ctgtcag 267

<210> 21
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 21
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggagg caaagtacc 60
atcaacttgc gggcgagtca ggacattaac aagtggtag cctggatca gcagaaacca 120
gggacagtcc ctaagccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggtcagcg gcagtggatc tgggacatat ttactctca ccatcagcag cctgcagect 240
gaagatgtcga caacttatta ctgtcag 267

<210> 22
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 22
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggagg caaagtacc 60
gtcaacttgc gggcgagtca ggacattaac aagtggtag cctggatca gcagaaacca 120
gggacagtcc ctaagccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggtcagcg gcagtggatc tgggacatat ttactctca ccatcagcag cctgcagect 240
gaagatgtcga caacttatta ctgtcag 267

<210> 23
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 23
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggagg caaagtacc 60
atcaacttgc gggcgagtca ggacattaac aagtggtag cctggatca gcagaaacca 120
gggacagtcc ttaagccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggtcagcg gcagtggatc tgggacatat ttactctca ccatcagcag cctgcagect 240

gaagatgctg caacttatta ctgtcag 267

<210> 24
<211> 267
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 24
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcattgttaggagg caaagtacc 60
atcaacttgcc gggcagtcggacattaaac aagtggtag cctggtatca gcagaaacca 120
gggacagtcctaaagcccct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtccatttt 180
aggttcagcg gcagtgatc tgggacatattttactctccatcagcag cctgcagect 240
gaagatgctg caacttatta ctgtcag 267

<210> 25
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Val Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
85

<210> 26
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 26
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser His Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln			
85			

<210> 27
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 27

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

<210> 28
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 28

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

<210> 29
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 29

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Ala	Ser	Val	Gly
1															15
Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Cys	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	Trp
20															30
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Val	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile
35															45
Tyr	Glu	Ala	Ser	Lys	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50															60
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Tyr	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65															80
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln							
															85

<210> 30

<211> 89

<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<400> 30

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1															15
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Tyr
20															30
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
35															45
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Thr	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50															60
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65															80
Glu	Asp	Val	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln							
															85

<210> 31

<211> 89

<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<400> 31

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

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 85

<210> 32
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 32
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Trp
 20 25 30
 Ser Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Val Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 85

<210> 33
<211> 89
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<400> 33
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Val Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 85

<210> 34
<211> 89
<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<400> 34

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Ala	Ser	Val	Gly
1															15
Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	Trp
															20
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Val	Leu	Lys	Pro	Leu	Ile
															35
Tyr	Glu	Ala	Ser	Lys	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
															50
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Tyr	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
															65
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln							70
															85

<210> 35

<211> 89

<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<400> 35

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Ala	Ser	Val	Gly
1															15
Gly	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	Trp
															20
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Val	Pro	Lys	Pro	Leu	Ile
															35
Tyr	Glu	Ala	Ser	Lys	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Leu	Arg	Phe	Ser	Gly
															50
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Tyr	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
															65
Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln							70
															85

<210> 36

<211> 267

<212> DNA

<213> Aotus trivirgatus

<400> 36

gacatccaga	tgaccaggc	tccatccttc	ctgtctgc	cat	ctgcaggaga	cagagt	cacc	60
atcacctgcc	aggtgagtca	gggaatttgc	agtgaattac	tctggtatca	gcagaaacca	120		
gggaaagccc	ctatgcttt	gatctatgt	gcaaccaa	at	tgcagtcggg	aatccatct	180	
cggttcagtg	gccatggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240		
gatgatttg	ctacttatta	ctgtcaa					267	

<210> 37
<211> 267
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 37
gacatccaga tgaccaggc tgcattctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
atcaactgcc agggaggatca gggcattacc agtgatttag cctggtatca gc当地aaagcca 120
gggaacgcct ctaagctctt gatctatgat gcatccagg tacaaagcga ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggagagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttgc taacttatta ctgtcaa 267

<210> 38
<211> 267
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 38
gacatccaga tgaccaggac tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
atcaactgcc gggcgagtca agacatttac aattattttag cctggtatca gc当地aaaccca 120
gggaaaactc ctaggctctt gatctatgtc gcatccagg tggaaactgg gattccctct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagac tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttgc caacttatta ctgtcaa 267

<210> 39
<211> 267
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 39
gacatccaga tgaccaggac tccatcctcc ctgcctgcat ctgttaggaga caaagtacc 60
atcaactgcc gggcaagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gc当地aaaccca 120
gggaaagccc ctaagctctt gatccataag gcatcaaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatatcg caacatatttgc ctgtcaa 267

<210> 40
<211> 267
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 40
gacatccaga tgaccaggc tccatcttcc ctgactgcat ctgttaggaga caaagtacc 60
atcaactgcc gggcaagtca gggcatttagc aataattttag cctggtatca gc当地aaaccca 120
gggaaagccc ctaagccccctt gatctattat gcatccagg tggaaacgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggggcagat tacactctca ccaccagcag cctgcagcct 240
gaagattttgc caacttatta ctgtcaa 267

<210> 41

<211> 267

<212> DNA

<213> Aotus trivirgatus

<400> 41

gacaaccaga tgatccagtc tccatcttcc ctgactgcat ctgtaggaga cagagtacc 60
 atcaactgcc gagccagtca gagtattgc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggacagtcc ctaagcctct gatctatgac gcatccaaat tgctaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gctgtggatc tggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagect 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaa 267

<210> 42

<211> 89

<212> PRT

<213> Aotus trivirgatus

<400> 42

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

His	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65															
														75	80
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln							
															85

<210> 43

<211> 89

<212> PRT

<213> Aotus trivirgatus

<400> 43

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

Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65															
														75	80
Glu	Asp	Phe	Val	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln							
															85

<210> 44
<211> 89
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
85

<210> 45
<211> 89
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 45
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His Lys Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
85

<210> 46
<211> 89
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 46

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

 Ser Gly Ser Gly Ala Asp Tyr Thr Leu Thr Thr Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 85

<210> 47
 <211> 89
 <212> PRT
 <213> Aotus trivirgatus

<400> 47
 Asp Asn Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Val Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Cys Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 85

<210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Aotus trivirgatus

<400> 48
 Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 49

Tyr	Ser	Ala	Ser	Glu	Leu	Gln	Ser
1				5			

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 50

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

<210> 51

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized construct

<400> 51

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	Ser	Ile	Asp	Ser	Tyr
				20				25						30	
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
				35				40						45	
Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly

50	55	60	
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Trp Arg Pro Phe			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthesized construct

<400> 52	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 Ser Ile Asp Ser Tyr			
20	25	30	
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Trp Arg Pro Phe			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg			
100	105		

<210> 53
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthesized construct

<400> 53	ccgttgatt tccaccttgg tcccttggcc gaacgtaaaa ggacgccaca caacctgttg 60	
acagtagtac gttagcaaat cttcaggttg cagactgctg atggtagag tgaatctgt 120		
cccagatcca ctgcactga aacgtgtgg gacccactt tgcaattgg atgcctata 180		
gatcaggagc tttagggctt tccctggtt ctgctgtac caatgtaaat aactatcaat 240		
gctctgactt gccccgcaag ttagtgtac acggctcct acagatgcag acaggagga 300		

tggagactgg gtcatctgga tgtc 324

<210> 54
<211> 68
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 54
tttacattgg taccaggaga aaccaggaa agcccctaag ctccgtatct atgctgcaac 60
caaattgc 68

<210> 55
<211> 45
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 55
cctgatctat gctgcaacca aattgcagtc ggggtccca tcacg 45

<210> 56
<211> 324
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 56
gacatccaga tgaccaggc tccatcctct ctgtctgcat ctgttaggaga ccgtgtcacc 60
atcaattgcc gggcaagtca gagcattgtat agttatttac attggtacca gcagaaacca 120
ggaaaggccc ctaagctct gatctatgtc gcaaccaat tgcagtcggg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggtc tggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttgc taactgtacta ctgtcaacac gtttgtgtggc gtcctttac gttcgccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 57
<211> 43
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 57
gggaaaggccc ctaagctct gatctatgtc gcatccagg tac 43

<210> 58
<211> 45
<212> DNA
<213> Aotus trivirgatus

<400> 58

cctgatctat gacgcatacca gtttacaaag cgggtccca tcacg

45

<210> 59

<211> 324

<212> DNA

<213> Aotus trivirgatus

<400> 59

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattgtat agttatttac attggtagcca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgag gcatccagg tacaaagcgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttgc tctacgtacta ctgtcaacag gtttgtggc gtcctttac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 60

<211> 68

<212> DNA

<213> Callithrix, species unknown

<400> 60

tttacattgg taccaggaga aaccaggaa agcccctaag ctctgtatc atgaggcattc 60
 caaatttgc 68

<210> 61

<211> 45

<212> DNA

<213> Callithrix, species unknown

<400> 61

cctgatctat gaggcatcca aattgcaaa gttgggtccca tcacg

45

<210> 62

<211> 324

<212> DNA

<213> Callithrix, species unknown

<400> 62

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattgtat agttatttac attggtagcca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgag gcatccaaat tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttgc tctacgtacta ctgtcaacag gtttgtggc gtcctttac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 63

<211> 68
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 63
tttacattgg taccagcaga aaccaggaa agcccctaag ctccgtatct atagtgcata 60
aaatttag 68

<210> 64
<211> 45
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 64
cctgatctat agtgcataa aatttagaaac aggggtccca tcacg 45

<210> 65
<211> 324
<212> DNA
<213> Callithrix, species unknown

<400> 65
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga ccgtgtcacc 60
atcaacttgcc gggcaagtca gagcattgtat agttattttac attggtagcca gcagaaaccca 120
gggaaagcccc ctaagctctt gatctatagt gcatcaaaat tagaaacagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacatgt ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttc ctacgtacta ctgtcaacag gttgtgtggc gtcctttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tgaaatcaa acgg 324

<210> 66
<211> 23
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 66
Xaa Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
1 5 10 15
Ile Tyr Ala Ala Thr Lys Leu
20

<210> 67

<211> 15
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 67
Xaa Leu Ile Tyr Ala Ala Thr Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
1 5 10 15

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 68
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 Ser Ile Asp Ser Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Trp Arg Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 69
<211> 23
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 69
Xaa Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
1 5 10 15

Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu
20

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 70
Xaa Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
1 5 10 15

<210> 71
<211> 108
<212> PRT
<213> Aotus trivirgatus

<400> 71
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 Ser Ile Asp Ser Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 72
<211> 23
<212> PRT
<213> Callithrix, species unknown

<220>
<221> VARIANT
<222> 1

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 72

Xaa Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 1 5 10 15
 Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu
 20

<210> 73

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Callithrix, species unknown

<220>

<221> VARIANT
 <222> 1
 <223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 73

Xaa Leu Ile Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 1 5 10 15

<210> 74

<211> 108
 <212> PRT
 <213> Callithrix, species unknown

<400> 74

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 Ser Ile Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Ala Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 75

<211> 23
 <212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 75

Xaa	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
1				5				10					15		
Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Leu									
							20								

<210> 76

<211> 16

<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<220>

<221> VARIANT

<222> 1, 15

<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 76

Xaa	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Xaa
1					5				10				15		

<210> 77

<211> 108

<212> PRT

<213> Callithrix, species unknown

<400> 77

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	Ser	Ile	Asp	Ser	Tyr
20					25							30			

Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Ile	
						35			40			45			

Tyr	Ser	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50					55					60					

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70			75					80		

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Val	Trp	Arg	Pro	Phe
					85			90				95			

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105