



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0063221
(43) 공개일자 2022년05월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7012130
(22) 출원일자(국제) 2020년09월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/115483
(87) 국제공개번호 WO 2021/052349
국제공개일자 2021년03월25일
(30) 우선권주장
201910882351.2 2019년09월18일 중국(CN)

(71) 출원인
지맥스 바이오팜 엘엘씨
중국 저장 310052 항저우 빈장구 구의로드 288 빌딩
넘버 2 302호
(72) 발명자
장, 후아
중국 저장성 310052 항저우시 빈장 디스트릭트 구의로드 288 빌딩 2 3/에프 룸 302
왕, 샤오핑
중국 저장성 310052 항저우시 빈장 디스트릭트 구의로드 288 빌딩 2 3/에프 룸 302
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

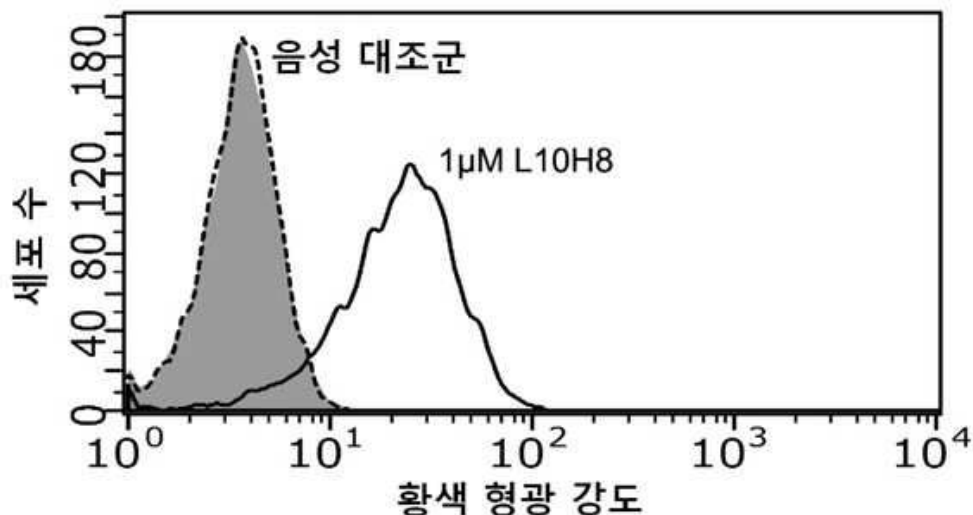
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 GIPR 항체 및 이와 GLP-1의 융합 단백질, 및 그의 약학 조성물 및 적용

(57) 요약

본원에서는 위 억제성 폴리펩타이드 수용체(gastric inhibitory polypeptide receptor, GIPR) 항체 및 이와 글루카곤-유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)의 융합 단백질을 제공한다. 또한 본원에서는, 비알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염(steatohepatitis), 제2형 당뇨병 또는 비만 중 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위해 GIPR 항체 및 이와 GLP-1의 융합 단백질을 사용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/33 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

야오, 첸지앙

중국 저장성 310052 항저우시 빈장 디스트릭트 구
의로드 288 빌딩 2 3/에프 룸 302

장, 쉐

중국 저장성 310052 항저우시 빈장 디스트릭트 구
의로드 288 빌딩 2 3/에프 룸 302

징, 슈취안

중국 저장성 310052 항저우시 빈장 디스트릭트 구
의로드 288 빌딩 2 3/에프 룸 302

명세서

청구범위

청구항 1

인간 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체로서, 상기 항체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 아미노산 서열을 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

- a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15;
- b. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16;
- c. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17;
- d. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26;
- e. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29; 및
- f. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

- a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15; 및
- b. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

- a. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16; 및
- b. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

- a. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17; 및
- b. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포

함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, 및 SEQ ID NO: 17.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, 및 SEQ ID NO: 30.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR1 아미노산 서열들의 조합을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 4 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 10 및 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 26, 및 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 26.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR2 아미노산 서열들의 조합을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 2 및 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 8 및 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 16 및 SEQ ID NO: 29.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열들의 조합을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 30.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체:

(a) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1;

경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2;

경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3;

중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18;

중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19; 및

중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20;

(b) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 4;

경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 5;

경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 6;

중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18;

중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 21; 및

중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 22;

(c) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 7;

경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 8;
 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 9;
 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 23;
 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 24; 및
 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 25;
 (d) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 10;
 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 11;
 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 12;
 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 26;
 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 27; 및
 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 28;
 (e) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 13;
 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 11;
 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 14;
 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 26;
 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 27; 및
 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 28;
 (f) 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 15;
 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 16;
 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 17;
 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 26;
 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 29; 및
 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 30.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항체는 하기를 포함하는, 항체:

경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 15;
 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 16;
 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 17;
 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 26;
 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 29; 및
 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 30.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

a. 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, 및 SEQ ID NO: 71;

및 상기 서열 중 임의의 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열;
및

b. 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 80; 및 상기 서열 중 임의의 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오타이드 서열을 인코딩하는 상기 항체는 1개 또는 2개의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 각각의 폴리뉴클레오타이드 서열은 하기 나열된 폴리뉴클레오타이드 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

a. 경쇄 가변 도메인 인코딩 폴리뉴클레오타이드 서열: SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, 및 SEQ ID NO: 91; 및 상기 서열 중 임의의 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열; 및

b. 중쇄 가변 도메인 인코딩 폴리뉴클레오타이드 서열: SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, 및 SEQ ID NO: 100; 및 상기 서열 중 임의의 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, 및 SEQ ID NO: 71.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 80.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열들의 조합을 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나 추가로 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, 및 SEQ ID NO: 77.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열들의 조합을 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, 및 SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 항체는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 67 또는 SEQ ID NO: 77을 포함하는, 항체.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 항체는 아미노산 서열 SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77의 조합을 포함하는, 항체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는, 항체:

- a. 경쇄 불변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 101 및 SEQ ID NO: 102; 및
- b. 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 104 및 SEQ ID NO: 124.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 뮤린 GIPR 항체 또는 인간화 GIPR 항체인, 항체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 GIPR 모노클로날 항체인, 항체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열들의 조합을 포함하는 모노클로날 항체인, 항체: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 모노클로날 항체로서, 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열들의 조합을 포함하는, 항체: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 조합 V1W1(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 127), V1W2(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 128), V1W3(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 129), V1W4(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 130), V1W5(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131), V1W6(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 132), V1W7(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 133), V1W8(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 134), V1W9(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 135), V2W1(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 127), V2W2(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 128), V2W3(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 129), V2W4(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 130), V2W5(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 131), V2W6(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 132), V2W7(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 133), V2W8(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 134), 또는 V2W9(SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 135)의 항체를 포함하는, 항체.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 조합 V1W4(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 130), V1W5(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131), 또는 V1W6(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 132)의 항체를 포함하는, 항체.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 조합 VV1W5(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131)의 항

체를 포함하는, 항체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 하기 특성들 중 하나 이상을 포함하는, 항체:

- a. 인간 GIPR에 결합하는 데 있어서 기준 GIPR 항체와 동일하거나 더 양호한 K_d 를 제공하는 특성;
- b. GIP에 의해 활성화된 인간 GIPR을 길항하는 데 있어서 기준 GIPR 항체와 동일하거나 더 양호한 IC_{50} 을 제공하는 특성; 및
- c. 인간 GIPR에 대해 기준 GIPR 항체와 교차 경쟁 결합하는 특성.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 항체는 인간 GIPR에 대해 기준 GIPR 항체와 교차 경쟁 결합하는 항체.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 기준 GIPR 항체는 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 기재된 항체를 포함하는, 항체.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 기준 GIPR 항체는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열인 SEQ ID NO: 67 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열인 SEQ ID NO: 77의 조합을 포함하는, 항체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 무린 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 사슬 항체, 이중 사슬 항체, 삼중 사슬 항체, 사중 사슬 항체, Fab 단편, $F(ab')_x$ 단편, 도메인 항체, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 또는 IgG4 항체인 것을 특징으로 하는, 항체.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 GIP의 신호 전달을 감소시키는 데 있어서 대략 1 nM 내지 200 nM 또는 1 nM 내지 100 nM의 IC_{50} 을 갖는, 항체.

청구항 35

GLP-1 융합 단백질로서, 상기 융합 단백질이 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 제공된 GIPR 항체, 및 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 GLP-1 단편 또는 역 GLP-1 단편을 포함하는 것과; 상기 융합 단백질이 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 펩타이드 링커를 통해 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결하거나, 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단과 연결하는 것을 구조적 특징으로 하는, GLP-1 융합 단백질.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 GIPR 항체 및 1개, 2개, 3개 또는 4개의 GLP-1 단편을 포함하며; 상기 융합 단백질은 펩타이드 링커를 통해 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결하는, 융합 단백질.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 GIPR 항체 및 1개, 2개, 3개 또는 4개의 역 GLP-1 단편을 포함하며; 상기 융합 단백질은 펩타이드 링커를 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단과 연결하는, 융합 단백질.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 GIPR 항체 및 2개의 GLP-1 단편을 포함하며; 상기 융합 단백질은 펩타이드 링커를 통해 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결하는, 융합 단백질.

청구항 39

제35항에 있어서, 상기 융합 단백질은 GIPR 항체 및 2개의 역 GLP-1 단편을 포함하며; 상기 융합 단백질은 펩타이드 링커를 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단과 연결하는, 융합 단백질.

청구항 40

제35항에 있어서, 상기 GIPR 항체, GLP-1 단편 및 펩타이드 링커는 하기 방식 중 하나로 융합되어 상기 융합 단백질을 형성하는, 융합 단백질:

펩타이드 링커를 통해, GLP-1 단편의 카르복시 말단이 GIPR 항체의 경쇄의 아미노 말단에 융합되는 방식: N'-GLP-1-Linker-R-C';

펩타이드 링커를 통해, GLP-1 단편의 카르복시 말단이 GIPR 항체의 중쇄의 아미노 말단에 융합되는 방식: N'-GLP-1-Linker-R-C';

(여기서, N'는 상기 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단을 나타내고, C'는 상기 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 카르복시 말단을 나타내고, GLP-1은 GLP-1 단편을 나타내고, R은 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열을 나타내고, Linker는 폴리펩타이드 링커를 나타냄).

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, 및 SEQ ID NO: 112로부터 독립적으로 선택되는 전장, 부분, 또는 반복 아미노산 서열을 포함하는, GLP-1 융합 단백질.

청구항 42

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 단편은 SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, 및 SEQ ID NO: 109로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나; 상기 역 GLP-1 단편은 SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, 및 SEQ ID NO: 123으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, GLP-1 융합 단백질.

청구항 43

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체, 또는 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 44

제43항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 45

제44항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 46

약학적으로 허용되는 담체와 혼합된, 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체 또는 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 포함하는 약학 조성물.

청구항 47

비알코올성 지방간 질병을 예방하거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체 또는 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 포함하는 약학 조성물의 용도.

청구항 48

제2형 당뇨병을 예방하거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체 또는 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 포함하는 약학 조성물의 용도.

청구항 49

체중을 감소시키거나, 비만 및 비만-관련 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체 또는 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 포함하는 약학 조성물의 용도.

청구항 50

비알코올성 지방간 질병, 비만, 또는 제2형 당뇨병 중 둘 이상의 질병을 동시에 치료하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 GIPR 항체 또는 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항의 GLP-1 융합 단백질을 포함하는 약학 조성물의 용도.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학 조성물은 정맥내 투여되거나 피하 투여되는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체 및 이와 GLP-1의 융합 단백질, 및 그의 약학 조성물이 제공된다. 또한, 본원에서는 비알코올성 지방간 질병, 비알코올성 지방간염(steatohepatitis), 제2형 당뇨병 또는 비만의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위해 GIPR 항체 및 이와 GLP-1의 융합 단백질을 사용하는 방법이 제공된다.

배경 기술

[0002]

장형(intestinal) 위 억제성 폴리펩타이드(GIP)는 섭취 후 장 K 세포에 의해 분비되는 폴리펩타이드 호르몬이며, 42개 아미노산 펩타이드 및 30개 아미노산 펩타이드의 두 아이소형을 포함한다. GIP는 췌장 β 세포의 표면에서 위 억제성 폴리펩타이드 수용체(GIPR)를 활성화함으로써 인슐린 분비의 생리적 작용에 관여한다(문헌[Tseng *et al.*, 1996, *J. Clin. Invest.* 98:2440-2445]; 문헌[Ravn *et al.*, 2013, *J. Biol. Chem.* 288:19760-72]). GIP의 고전적 생물학적 기능이 GLP-1과 유사하기 때문에, 이들 펩타이드 호르몬은 종종하여 인크레틴(cretine)으로 일컬어진다. GIPR은 췌장, 뼈, 심장, 위, 장 및 지방 조직을 포함하는 많은 조직에 널리 분포되어 있고(문헌[Peter *et al.*, 2013, *J. Biol. Chem.* 288:19760-72]), 이러한 다양한 분포는 GIP/GIPR 경로가 혈당 조절 그 이상의 생물학적 기능을 갖는다는 것을 시사한다. 실험적 증거는 GIP/GIPR 신호전달 경로가 적어도 이들 조직에서의 지질 대사와 밀접하게 관련이 있음을 보여준다(문헌[Yip and Wolfe, 2000, *Life Sci.* 66:91-103]). 실험 데이터는 또한 비만 또는 당뇨병 환자에서 혈액을 순환하는 GIP의 농도의 증가를 보여준다(문헌[Creutzfeldt *et al.*, 1978, *Diabetologia* 14:15-24]; 문헌[Flatt *et al.*, 1984, *J. Endocrinol.* 101:249-256]; 문헌[Salera *et al.*, 1982, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55:329-336]; 문헌[Vilsbøll *et al.*, 2003, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:2706-2713]). GIPR 억제제로 GIPR 신호를 차단한 후, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 마우스에서 상당한 체중 감소, 인슐린 저항성 감소 및 심지어 제2형 당뇨병의 역전이 관찰되었다(문헌[Ravn *et al.*, 2013, *J. Biol. Chem.* 288:19760-72]).

[0003]

장기 지속형 글루카곤-유사 펩타이드-1 유사체(GLP-1 유사체)는 또한 가장 효과적인 차세대 2형 당뇨병 약물이다(문헌[Tomlinson *et al.*, 2015, *Expert Opin. Investig. Drugs* 25:1744-7658]; 문헌[Gallwitz, 2015, *Eur. Endocr.* 11:21-25]). 비알코올성 지방간 질병(NAFD)의 치료를 위한 임상 시험에서 장기 지속형 GLP-1 약물이 또한 연구되고 있다. 연구는 장기 지속형 GLP-1 약물이 NAFD 환자에서 간 조직 형태의 개선, 알려진 아미노트랜스퍼라제/글루타민 아미노트랜스퍼라제 비의 감소 및 간 지방 함량에 상당한 영향을 미친다는 것을 보여준다(문헌[Samson *et al.*, 2013, *J. Diabetes Complications* 27:401-6]; 문헌[Portillo-Sanchez and Cusi,

2016, *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2:9)).

[0004] GLP-1 약물 및 GIPR 억제제가, 이들 둘의 조합 또는 융합을 포함하여 함께 사용될 수 있는 경우, 이는 인슐린 저항성을 개선하는 동시에 과도한 지방 축적(비만)을 감소시키는 효과를 달성할 수 있다. 이와 관련하여 혈당이 감소되고, 지질 대사는 방해되며, GLP-1 부분은 포도당 대사를 개선하고, 식욕과 체중을 감소시키며, GIPR 항체 부분은 지방의 추가 축적을 감소시키고 간 기능을 개선한다. GIPR 항체의 지방 감소 효과와 GLP-1의 체중 감소 효과는 비알코올성 지방간 질병/비알코올성 지방간염을 치료하기 위해 상승적으로 사용될 수 있다. 본 개시는 비알코올성 지방간 질병/비알코올성 지방간염, 제2형 당뇨병 및 비만 중 하나 이상의 질병을 갖는 환자에게 이 로울 융합 단백질 약물을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되며, 여기서 항체는 GIPR의 길항제이다.

[0006] 또한, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체가 제공되며, 여기서 항체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 아미노산 서열을 포함하며, 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:

[0007] a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15;

[0008] b. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16;

[0009] c. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17;

[0010] d. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26;

[0011] e. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29;

[0012] f. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.

[0013] 본원에서는 GLP-1 융합 단백질이 추가로 제공되며, 여기서 융합 단백질은 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체, 및 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 GLP-1 단편을 포함하며; 융합 단백질은 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결하거나, GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단과 연결한다.

[0014] 본원에서는 GLP-1 융합 단백질이 제공되며, 여기서 융합 단백질은 GIPR 항체 및 2개의 GLP-1 단편을 포함하며; 융합 단백질은 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 경쇄의 아미노 말단과 연결한 것인 N'-GLP-1-Linker-R-C'이거나; GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 중쇄의 아미노 말단에 연결한 것인 N'-GLP-1-Linker-R-C'이며; 여기서 N'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단을 나타내고, C'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 카르복시 말단을 나타내고, GLP-1은 GLP-1 단편을 나타내고, R은 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열이고, Linker는 펩타이드 링커를 나타낸다.

[0015] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.

[0016] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.

[0017] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 제공된다.

[0018] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 제공된다.

[0019] 본원에서는 본원에 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포가 제공된다.

[0020] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0021] 본원에서는 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 본원에서는 비알코올성 지방간염 질병의 치료, 예방 또는 개선을 위한 약제의 제조에서의 본

원에 기재된 GIPR 항체의 용도가 추가로 제공된다.

- [0022] 본원에서는 비알코올성 지방간염 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 용도가 제공된다.
- [0023] 본원에서는 제2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체의 용도가 제공된다.
- [0024] 본원에서는 제2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 용도가 제공된다.
- [0025] 본원에서는 체중을 감소시키거나 비만 및 비만-관련 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체의 용도가 제공된다.
- [0026] 본원에서는 체중을 감소시키거나 비만 및 비만-관련 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 용도가 제공된다.
- [0027] 본원에서는 비알코올성 지방간염 질병, 비만, 또는 제2형 당뇨병 중 둘 이상의 질병을 동시에 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체의 용도가 제공된다.
- [0028] 본원에서는 비알코올성 지방간염 질병, 비만, 또는 제2형 당뇨병 중 둘 이상의 질병을 동시에 치료하거나, 예방하거나, 개선하기 위한 약제의 제조에서의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 용도가 제공된다.
- [0029] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체를 제공하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간염의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0030] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질을 제공하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간염의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0031] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체를 제공하는 단계를 포함하는, 제2형 당뇨병의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0032] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질을 제공하는 단계를 포함하는, 제2형 당뇨병의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0033] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체를 제공하는 단계를 포함하는, 비만의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0034] 본원에서는 대상체에게 치료적 유효 용량의 본원에 기재된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질을 제공하는 단계를 포함하는, 비만의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 재조합적으로 발현된 hGIPR 항체인 L10H8(SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79를 포함함)의 hGIPR로의 특이적 결합의 FACS 시험 결과를 도시한다. 회색 피크와 점선 피크는 음성 대조군이고, 회색 피크는 블랭크(blank) 세포 CHO-DHFR-의 백그라운드 피크를 나타내고, 점선 피크는 블랭크 세포 CHO-DHFR-에 대한 L10H8의 음성 결합 피크를 나타내고, 실선 피크는 CHO-DHFR-hGIPR에 대한 L10H8의 특이적 결합 피크를 나타낸다.
- 도 2는, 직접 cAMP 검정에 의해 결정된 바와 같은($IC_{50} = 7.6 \text{ nM}$, $R^2 = 0.99$), hGIPR 신호전달 경로의 GIP 활성화를 길항하는 hGIPR 항체인 L7H6(SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77을 포함함)의 농도 억제 곡선을 도시한다.
- 도 3은, 직접 cAMP 검정에 의해 결정된 바와 같은($IC_{50} = 14.9 \text{ nM}$, $R^2 = 0.99$), hGIPR 신호전달 경로의 GIP 활성화를 길항하는 GIPR 항체/GLP-1 융합 단백질인 GLP-1-Linker-L7H6(SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 111을 포함함)의 억제 곡선을 도시한다.
- 도 4는, 리포터 유전자 검정에 의해 결정된 바와 같은($EC_{50} = 0.04 \text{ nM}$, $R^2 = 0.99$), hGLP-1R 신호전달 경로를 활성화하는 GIPR 항체/GLP-1 융합 단백질인 GLP-1-Linker-L7H6을 시험하기 위한 리포터 유전자 실험의 활성화 곡선을 도시한다.
- 도 5는 효능 시험 기간 동안 고지방 식이에 의해 유도된 다양한 C57BL/6 비만 마우스 그룹에서의 체중 변화율의

시간 곡선을 도시한다.

도 6은, 리포터 유전자 검정에 의해 결정된 바와 같은($EC_{50} = 17.40 \text{ pM}$, $R^2 = 0.99$), 인간 GLP-1 수용체(hGLP-1R) 신호전달 경로를 활성화하는 GIPR 항체/GLP-1 융합 단백질 GLP-1-Linker-V1W5(SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131 포함)을 시험하기 위한 리포터 유전자 실험의 활성화 곡선을 도시한다.

도 7은, 직접 cAMP 검정에 의해 결정된 바와 같은($IC_{50} = 7.03 \text{ nM}$, $R^2 = 0.99$), hGIPR 신호전달 경로의 GIP 활성화를 길항하는 hGIPR 항체 GLP-1-Linker-V1W5의 억제 곡선을 도시한다.

도 8은, 직접 cAMP 검정에 의해 결정된 바와 같은($IC_{50} = 4.30 \text{ nM}$, $R^2 = 0.99$), 원숭이 GIPR 수용체(maGIPR) 신호전달 경로의 GIP 활성화를 길항하는 인간 GIP 수용체(hGIPR) 항체/GLP-1 융합 단백질 GLP-1-Linker-V1W5의 억제 곡선을 도시한다.

도 9은, 약동학 연구 기간 동안 레서스 마카크(rhesus macaque)에서의 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 항체 부분의 약동학(PK) 시간 곡선을 도시한다.

도 10은, 약동학 연구 기간 동안 레서스 마카크에서의 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 GLP-1 부분의 약동학(PK) 시간 곡선을 도시한다.

도 11은, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크(cynomolgus macaque)에서의 효능 연구 기간 동안 음식 섭취 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 12는, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 체중 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 13은, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 체중 변화의 비에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다. 28일: 체중 대조 그룹과 비교하여, GLP-1-Linker-V1W5 및 양성 대조 그룹은 각각 0.000 및 0.003의 통계적 P 값을 나타내었으며; 56일: GLP-1-Linker-V1W5 그룹과 비교하여, 비히클 및 양성 대조 그룹은 각각 0.003 및 0.028의 통계적 P 값을 나타내었다.

도 14는, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 체간 지방(trunk fat) 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 15는, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 총 지방 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 16은, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 총 지방 변화의 비에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 17은, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 체중 1 킬로그램 당 총 지방 질량의 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

도 18은, 고지방 식이에 의해 유도된 비만 사이노몰구스 마카크에서의 효능 연구 기간 동안 체중 1 킬로그램 당 총 체지방 조직(lean tissue) 질량의 변화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효과의 시간 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본원에서 달리 정의되지 않는 한, 과학 및 기술 용어는 해당 분야의 통상의 기술자가 이해하는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 약리학, 생물학, 생화학, 세포 및 조직 배양, 생물학, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질 핵산 화학뿐만 아니라 하이브리드화와 관련된 명명법 및 기법은 본 발명의 분야에 잘 알려져 있고 그 분야에서 일반적으로 사용된다.

본 발명에는 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열을 나타내기 위해 표준 단일-문자 또는 3-문자 약어가 사용되었다. 폴리펩타이드 서열을 표기할 때, 아미노기가 있는 첫 번째 아미노산 잔기(N')는 맨 왼쪽에 있게 되고, 카르복실기가 있는 마지막 아미노산 잔기(C')는 맨 오른쪽에 있게 되며, 예를 들어, 본 발명에 관련된

GLP-1 단편 서열은 다음과 같다: SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, 및 SEQ ID NO: 109. 역 폴리펩타이드 서열은 아미노산이 본래의 것에 대해 역순으로 배열된 폴리펩타이드 서열을 지칭하며, 예를 들어, 상기 GLP-1 단편 서열로부터 전환된 역 GLP-1 단편 서열은 다음과 같다: SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, 및 SEQ ID NO: 123. 단일 가닥 및 이중 가닥 핵산 서열의 업스트림 사슬의 5' 말단은 왼쪽에 있고, 그의 3' 말단은 오른쪽에 있다. 폴리펩타이드의 특정 부분은 아미노산 잔기 번호, 예컨대 80번 내지 130번 아미노산으로 표시되거나, 부위의 실제 잔기, 예컨대 Lys80 내지 Lys130으로 표시될 수 있다. 특정 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 또한 기준 서열과의 차이점을 설명함으로써 기술될 수 있다.

[0039] "펩타이드", "폴리펩타이드", 및 "단백질"이라는 용어는 펩타이드 결합에 의해 상호 연결된 2개 이상의 아미노산을 함유하는 분자를 지칭한다. 이들 용어는, 예를 들어, 천연 및 인공 단백질, 및 단백질 서열의 펩타이드 유사체(예컨대 돌연변이 단백질, 변이체 및 융합 단백질), 및 전사 후 변형되거나 달리 공유 결합적으로 또는 비공유결합적으로 변형된 단백질을 포함한다. 펩타이드, 폴리펩타이드, 또는 단백질은 단량체 또는 중합체일 수 있다.

[0040] "폴리펩타이드 단편"이라는 용어는 상응하는 전장 단백질로부터 아미노 말단 및/또는 카르복실 말단이 빠진 폴리펩타이드를 지칭한다. 예를 들어, 단편 길이는 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 20개, 50개, 70개, 80개, 90개, 100개, 150개, 또는 200개의 아미노산일 수 있다. 단편 길이는, 예를 들어, 최대 1000개, 750개, 500개, 250개, 200개, 175개, 150개, 125개, 100개, 90개, 80개, 70개, 60개, 50개, 40개, 30개, 20개, 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 또는 10개의 아미노산일 수 있다. 단편은 한쪽 또는 양쪽 단부에 하나 이상의 추가 아미노산, 예컨대 다양한 천연 단백질(예를 들어, Fc 또는 류신 지퍼 도메인) 또는 인공 아미노산 서열(예를 들어, 인공 조인트(joint) 서열)로부터의 아미노산 서열을 추가로 함유할 수 있다.

[0041] 본 발명에서 펩타이드는 임의의 이유로 및 임의의 수단에 의해, 예를 들어, (1) 단백질 분해 민감도를 감소시키고, (2) 산화 민감도를 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위해 친화도를 변경하고, (4) 결합 친화도를 변경하고, (5) 다른 물리 화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변경함으로써 변형된 펩타이드를 포함한다. 유사체는 폴리펩타이드의 돌연변이 단백질을 함유한다. 예를 들어, 천연 서열에서(예를 들어, 분자간 접촉을 형성하는 폴리펩타이드의 도메인 외부에서) 단일 또는 다중 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환)을 수행할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 모(parent) 서열의 구조적 특징을 유의하게 변경하지 않는 치환이다(예를 들어, 아미노산의 치환은 모 서열에 존재하는 나선을 훼손하지 않아야 하거나 모 서열에 그 특성 또는 기능을 제공하는 데 필요한 다른 2차 구조 유형을 방해하지 않아야 함).

[0042] 폴리펩타이드의 "돌연변이체"는 또 다른 폴리펩타이드 서열에 비해 아미노산 서열에 하나 이상의 잔기의 삽입, 결실, 및/또는 대체를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 본 발명에서 변이체는 융합 단백질을 포함한다.

[0043] 폴리펩타이드의 "유도체"는, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 및 알부민(예컨대 인간 혈청 알부민)과 같은 다른 화학 성분으로 결합, 인산화, 및 글리코실화로 인해 화학적으로 변형된 폴리펩타이드이다.

[0044] 달리 언급되지 않는 한, "항체"라는 용어는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 갖는 항체뿐만 아니라 그의 유도체, 변이체, 단편, 및 돌연변이된 단백질을 포함한다. 예는 하기에 나열되어 있다.

[0045] "항체"라는 용어는 항원-결합 부분 및 선택적으로 항원-결합 부분이 항원으로의 항체의 결합을 촉진하는 입체 형태를 취할 수 있게 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 함유하는 단백질이다. 항체의 예에는 완전한 항체, 항체 단편(예컨대 항체의 항원-결합 부분), 항체 유도체, 및 항체 유사체가 포함된다. 항체는 이식된 CDR 또는 CDR의 유도체를 갖는 대안적인 단백질 스캐폴드 또는 인공 스캐폴드를 함유할 수 있다. 스캐폴드는 항체의 3차원 구조를 안정화시키기 위해 도입되는 항체-유래 스캐폴드, 및 생체 적합성 중합체와 같은 것을 포함하는 완전 합성 스캐폴드를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Korndorfer *et al.*, 2003, *Proteins* 53:121-129]; 문헌[Roque *et al.*, 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654] 참조. 추가적으로, 항체는 모의(mock) 펩타이드 항체("PAM")이거나, 또는 스캐폴드와 유사한 피브린 커넥신을 사용하는 모의 항체를 함유하는 스캐폴드일 수 있다.

[0046] 항체는 고유의 면역글로불린과 같은 구조를 가질 수 있다. "면역글로불린"은 사량체 분자이다. 천연 면역글로불린에서, 각각의 사량체는 2개의 동일한 폴리펩타이드 사슬 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 "경"쇄(대략 25k Da)와 "중"쇄(대략 50 kDa 내지 70 kDa)를 갖는다. 각 사슬의 아미노 말단은 항원 인식과 주로 관련된 약 100개 내지 110개 아미노산의 가변 도메인을 포함한다. 각 사슬의 카르복실 말단은 이펙터의 효과와 주로 관련된 불변

영역을 결정한다. 인간 항체 경쇄는 κ 경쇄 및 λ 경쇄로 분류된다. 중쇄는 μ , δ , α , 또는 ϵ 로 분류되었으며, IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE와 같이 동일한 유형의 항원을 결정하였다. 경쇄 및 중쇄에서, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 초과 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 문헌[Fundamental Immunology ch.7 (edited by Paul, 2nd edition, Raven Press, 1989)]을 참조한다. 각 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성하며, 이러한 방식으로 완전한 면역 글로불린은 2개의 결합 부위를 갖는다.

[0047] 고유의 면역글로불린 사슬들은 상대적으로 보존적인 골격 영역(FR)이 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 알려진 3개의 매우 가변적인 영역에 의해 연결된 동일한 기본 구조를 나타낸다. N 말단으로부터 C 말단까지, 경쇄 및 중쇄는 구조 도메인인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4를 함유한다. 모든 구조 도메인에서 아미노산의 분포는 Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edition, U.S. Dept. Of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication No. 91-3242, 1991]과 일치하였다.

[0048] 달리 명시되지 않는 한, "항체"는 무손상 면역글로불린 또는 무손상 항체에 특이적으로 경쟁 결합할 수 있는 그의 항원-결합 부분을 의미한다. 항원-결합 부분은 재조합 DNA 기법, 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생성될 수 있다. 항원-결합 부분은, 특히, Fab, Fab', F(ab)₂, Fv, 구조 도메인 항체(dAb), 상보성 결정 영역(CDR)을 함유하는 단편, 단일 사슬 항체(scFv), 키메라 항체, 이중 사슬 항체(디아바디), 삼중 사슬 항체(트리아바디), 사중 사슬 항체(테트라바디) 및 폴리펩타이드-특이적 항원에 결합하는 면역글로불린의 적어도 일부를 함유하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0049] Fab 단편은 V_L, V_H, C_L, 및 C_{H1} 도메인을 갖는 1가 단편이고; F(ab')₂ 단편은 힌지 영역에서 이황화물 결합에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 갖는 2가 단편이고; Fv 단편은 V_H 및 V_L 도메인을 갖고; dAb 단편은 V_H 도메인, V_L 도메인, 또는 V_H 또는 V_L 도메인의 항원 결합 단편을 갖는다(미국 특허 번호 US 6,846,634 및 US 6,696,245; 미국 특허 출원 공개 번호 US 2005/0202512, US 2004/0202995, US 2004/0038291, US 2004/0009507, 및 US 2003/0039958; 문헌[Ward *et al.*, 1989, *Nature* 341:544-546]).

[0050] 단일 사슬 항체(scFv)는 V_L 영역과 V_H 영역이 연결기(connector)(예를 들어, 아미노산 잔기의 합성 서열)에 의해 결합되어 연속적인 단백질 항체를 형성하는 융합 단백질이며, 여기서 연결기는 단백질 사슬이 그 자체로 다시 폴딩(folding)되게 하여 1가 항원 결합 부위를 형성할 수 있을 만큼 충분히 길다(예를 들어, 문헌[Bird *et al.*, 1988, *Science* 242:423-26] 및 문헌[Huston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85:5879-83] 참조).

[0051] 이중 사슬 항체는 2개의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 2가 항체이며, 각각의 사슬은, 너무 짧아서 동일한 사슬에서 두 도메인의 쌍 형성을 허용하지 않는 조인트에 의해 연결된 V_H 및 V_L 영역을 함유한다. 따라서, 각각의 도메인은 또 다른 폴리펩타이드 사슬 상의 상보적 도메인과 쌍을 이루게 된다(예를 들어, 문헌[Holliger *et al.*, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-48]; 및 문헌[Poljak *et al.*, 1994, *Structure* 2:11 21-23] 참조). 이중 가닥 항체의 두 폴리펩타이드 사슬이 동일한 경우, 쌍 형성으로 인해 생성된 이중 가닥 항체는 동일한 항원-결합 부위를 가질 것이다. 상이한 항원 결합 부위를 갖는 이중 가닥 항체를 제조하기 위해 상이한 서열을 갖는 폴리펩타이드 사슬들이 사용될 수 있다. 유사하게, 삼중 사슬 항체 및 사중 사슬 항체는 3개의 폴리펩타이드 사슬 및 4개의 폴리펩타이드 사슬을 함유하며 동일하거나 상이할 수 있는 3개의 항원 결합 부위 및 4개의 항원-결합 부위를 형성하는 항체이다.

[0052] 본 발명에서는 주어진 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및 프레임워크 영역(FR)을 확인하기 위해 Kabat 등이 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edition, U.S. Dept. Of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication No. 91-3242, 1991]에 기재한 방법을 사용하였다. 하나 이상의 CDR이 공유적으로 또는 비공유적으로 분자에 통합되어 이를 항체로 만들 수 있다. 항체는 더 큰 폴리펩타이드 사슬을 CDR(들)에 통합시킬 수 있다. CDR(들)은 또 다른 폴리펩타이드 사슬에 공유적으로 부착될 수 있거나, CDR(들)에 비공유적으로 통합될 수 있다. CDR은 항체가 특정 관련 항원에 특이적으로 결합할 수 있게 한다.

[0053] 항체는 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다. 1개 초과 결합 부위가 존재하는 경우, 결합 부위는 또 다른 결합 부위와 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 천연 인간 면역글로불린은 일반적으로 2개의 동일한 결합 부위를 갖는 한편, "이중 특이적" 또는 "이작용성" 항체는 2개의 상이한 결합 부위를 갖는다.

[0054] "뮤린 항체"라는 용어는 마우스 면역글로불린 서열로부터 유래된 하나 이상의 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를

포함한다.

- [0055] "인간화 항체"라는 용어는 마우스 항체 분자의 상보성 결정 영역의 서열을 인간 항체 가변 영역의 프레임워크에 이식하여 만든 항체이다.
- [0056] "항원-결합 도메인", "항원-결합 영역", 또는 "항원-결합 부위"라는 용어는 항원과 상호 작용하고 항원에 대한 그의 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 잔기를 함유하는 항체의 일부이다. 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 경우, 이는 그의 CDR 도메인들 중 적어도 하나의 적어도 일부를 포함할 것이다.
- [0057] "에피토프"라는 용어는 항체에 결합하는(예를 들어, 항체에 의해 결합되는) 분자의 일부이다. 에피토프는 분자의 불연속 부분을 함유할 수 있다(예를 들어, 폴리펩타이드에 있어서, 폴리펩타이드의 1차 구조에서 불연속적인 아미노산 잔기들은 폴리펩타이드의 3차 및 4차 구조에서는 항체에 의해 결합되기에 서로 충분히 가까움).
- [0058] 2개의 폴리뉴클레오타이드 또는 2개의 폴리펩타이드 서열의 "동일성 백분율"은 GAP 컴퓨터 프로그램(GCG Wisconsin Package; 버전 10.3의 일부(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재의 Accelrys))의 디폴트 파라미터 비교 서열을 사용하여 결정된다.
- [0059] "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드" 및 "핵산"이라는 용어는 명세서 전반에 걸쳐 대안적으로 사용될 수 있으며, DNA 분자(예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA), RNA 분자(예를 들어, mRNA), DNA 또는 RNA 유사체 및 뉴클레오타이드 유사체(예를 들어, 펩타이드 핵산 및 비-천연 뉴클레오타이드 유사체)를 사용하여 생성된 그의 하이브리드를 포함한다. 핵산 분자는 단일 또는 이중 가닥일 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 포함되는 핵산 분자는 항체 또는 그의 단편, 유도체, 돌연변이 단백질, 또는 변이체를 연속적인 오픈 리딩 프레임으로 인코딩한다.
- [0060] 서열들이 평행하게 역전될 수 있는 경우, 2개의 단일 가닥 뉴클레오타이드는 서로 "상보적"이므로 하나의 폴리뉴클레오타이드 내의 각 뉴클레오타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 내의 상보적 뉴클레오타이드와 마주하며, 각 서열의 5' 말단 또는 3' 말단에는 갭(gap)이 발생하지 않고, 쌍을 이루지 않는 뉴클레오타이드가 존재하지 않게 된다. 2개의 폴리뉴클레오타이드가 적당히 엄격한 조건 하에서 교잡(interbreed)될 수 있는 경우, 하나의 폴리뉴클레오타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드에 대해 "상보적"이다. 따라서, 하나의 폴리뉴클레오타이드는 또 다른 폴리뉴클레오타이드에 대해 상보적일 수 있지만, 그의 상보적 서열에 대해서는 그렇지 않다.
- [0061] "담체"라는 용어는 그에 연결된 또 다른 핵산을 세포 내로 도입하는 데 사용될 수 있는 핵산이다. 한 가지 유형의 담체는 "플라스미드"이며, 이는 추가 핵산 세그먼트에 부착될 수 있는 선형 또는 원형 이중 가닥 DNA 분자를 지칭한다. 또 다른 유형의 담체는 추가 DNA 세그먼트가 바이러스 게놈에 도입될 수 있는 바이러스 벡터(예를 들어, 복제-결합 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노바이러스 관련 바이러스)이다. 일부 담체는 그것이 도입되는 숙주 세포에서 자율적으로 복제될 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 함유하는 박테리아 담체 및 자유형(free-type) 포유 동물 담체). 다른 담체(예를 들어, 비-자유형 포유 동물 담체)는 숙주 세포에 도입될 때 숙주 세포 게놈에 통합되며, 그에 따라 숙주 게놈과 함께 복제된다. "발현 담체"는 선택된 폴리뉴클레오타이드의 발현을 안내할 수 있는 담체의 유형이다.
- [0062] 조절 서열이 뉴클레오타이드 서열의 발현(예를 들어, 발현 수준, 시간, 또는 부위)에 영향을 미치는 경우, 뉴클레오타이드 서열은 조절 서열에 "작동적으로 연결"된 것이다. "조절 서열"은 그에 작동적으로 연결된 핵산의 발현(예를 들어, 발현 수준, 시간, 또는 부위)에 영향을 미치는 핵산이다. 예를 들어, 조절 유전자는 조절되는 핵산에 직접 작용하거나 하나 이상의 다른 분자(예를 들어, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리뉴클레오타이드)를 통해 작용한다. 조절 서열의 예에는 프로모터, 인핸서, 및 기타 발현 제어 요소(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)가 포함된다. 조절 서열의 추가 예는 예를 들어 문헌[Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Volume 185, Academic Press, San Diego, CA] 및 문헌[Baron et al., 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06]에 기재된 것일 수 있다.
- [0063] "숙주 세포"라는 용어는 본 명세서에 제공된 것과 같은 핵산을 발현하는 데 사용되는 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 생물, 예컨대 이. 콜라이(E. coli)일 수 있거나, 진핵 생물, 예컨대 단세포 진핵 생물(예를 들어, 효모 또는 기타 진균), 식물 세포(예컨대 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마일 수 있다. 일반적으로, 숙주 세포는 펩타이드 인코딩 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션될 수 있는 배양 세포이며, 이어서 이러한 핵산은 숙주 세포에서 발현될 수 있다. "제조함 숙주 세포"라는 어구는 발현시키고자 하는 핵산으로 형질전환되거나 트랜스펙션된 숙주 세포를 설명하는 데 사용될 수 있다. 숙주 세포는 또한 핵산을 함유하지만 조절 서열이 숙주

세포에 도입되어 핵산에 작동적으로 연결되지 않는 한 핵산을 원하는 수준으로 발현하지 않는 세포일 수 있다. "숙주 세포"라는 용어는 특정 대상 세포뿐만 아니라 그 세포의 자손 또는 가능한 자손을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 돌연변이 또는 환경적 영향과 같은 후속 세대에서 발생하는 특정 변형으로 인해, 자손은 실제로 모 세포와 다를 수 있지만 여전히 본 발명에서 사용되는 용어의 범주에 속한다.

[0064] 장형 위 억제성 펩타이드 수용체

[0065] 장형 위 억제성 펩타이드 수용체는 7-막관통 G 단백질-커플링된 수용체 패밀리의 유형 B에 속한다. 이 수용체는 이중삼량체 구아닌 뉴클레오타이드 결합 단백질(G 단백질)에 의해 하나 이상의 세포내 신호전달 경로에 커플링된다(문헌[Drucker *et al.*, 2006, *Cell Metab.* 3:153-65]). 현재까지, 연구는 GIPR이 주로 췌장 β 세포 및 지방 세포의 표면에서 발현되고(문헌[Ravn *et al.*, 2013, *J. Biol. Chem.* 288:19760-72]), 인간에서 포도당 대사와 지질 대사 둘 모두에 관여하며, 그에 따라 당뇨병, 비만 및 관련 질병과 밀접하게 관련이 있음(문헌[Skaw *et al.*, 2016, *Diabetes Obes. Metab.* 18:847-854])을 보여준다. 본 명세서에 사용되는 "인간 GIPR" 및 "hGIPR" 둘 모두는 인간 장형 억제성 펩타이드 수용체를 지칭하며, 이들은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본명세서에 사용되는 "마우스 GIPR" 및 "mGIPR" 둘 모두는 마우스 위 억제성 펩타이드 수용체를 지칭하며, 이들은 또한 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0066] 일 구현예에서, 본원에 제시된 항체는 인간 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제시된 항체는 세포막 상의 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체이고, 항체는 이러한 세포에서 GIP 신호의 전달을 억제하거나 차단할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제시된 항체는 인간 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체이며, 이 항체는 다른 종(예를 들어, 원숭이 또는 마우스)의 GIPR에 결합하여 이들 중에서 GIP 신호전달을 차단할 수 있다. 추가 구현예에서, 본원에 제시된 항체는 인간 GIPR에 결합하는 무관 항체이며, 이 항체는 다른 종(예를 들어, 원숭이)의 GIPR에 결합할 수 있다.

[0067] 일 구현예에서, GIPR의 아미노산 및 폴리뉴클레오타이드 서열은, 미국 국립 생명공학 정보 센터(US national center for biotechnology information)의 Gene-Bank 데이터베이스 및 유럽 생물 정보 연구소(European institute for biological information)의 Uniprot 데이터베이스로부터의 서열 데이터와 함께 하기에 나열된다:

[0068] 인간(호모 사피엔스(*Homo sapiens*)) 폴리뉴클레오타이드(SEQ ID NO: 114); 수탁 번호: S79852;

[0069] 인간(호모 사피엔스) 아미노산(SEQ ID NO: 113); 수탁 번호: AAB35419.2;

[0070] 원숭이(레스스 마카크(*Rhesus macaque*)) 폴리뉴클레오타이드(SEQ ID NO: 116); 수탁 번호: XM_015124289.1;

[0071] 원숭이(레스스 마카크) 아미노산(SEQ ID NO: 115); 수탁 번호: XP_014979775;

[0072] 마우스(무스 무스쿨루스(*Mus musculus*)) 폴리뉴클레오타이드(SEQ ID NO: 118); 수탁 번호: CCDS39795; 및 마우스(무스 무스쿨루스) 아미노산(SEQ ID NO: 117); 수탁 번호: Q0P543.

[0073] 장형 위 억제성 펩타이드 수용체(GIPR) 항체

[0074] 일 구현예에서, 본원에서는 GIPR 항체가 제공된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 완전한 GIPR 항체이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 GIPR 항체 단편이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 GIPR 항체의 유도체이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 GIPR 항체 돌연변이 단백질이다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 GIPR 항체의 변이체이다.

[0075] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 아미노산 서열을 포함하며, 이들 각각은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:

[0076] a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15;

[0077] b. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16;

[0078] c. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17;

[0079] d. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26;

[0080] e. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO:

29; 및

[0081] f. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.

[0082] 표 1은 본원에 제공된 GIPR 항체의 경쇄 CDR의 아미노산 서열뿐만 아니라 상응하는 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열을 나열한다. 표 2는 본원에 제공된 GIPR 항체의 중쇄 CDR의 아미노산 서열뿐만 아니라 상응하는 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열을 나열한다.

[0083] [표 1]

[0084] 경쇄 CDR 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열

	CDR1	CDR2	CDR3
A-1	aaggccagtcaggatgtgggtactgct	tgggcatacatccggcacact	cagcaatatagcagctatccgt
뉴클레오타이드	gtagcc (SEQ ID NO: 31)	(SEQ ID NO: 32)	ggacg (SEQ ID NO: 33)
A-1	KASQDVGTAVA	WAYIRHT	QQYSSYPWT
아미노산	(SEQ ID NO: 1)	(SEQ ID NO: 2)	(SEQ ID NO: 3)
A-2	agacccagtgaaagtgttgatagttat	cttgcataccaacctagaatct	cagcaaaataatgaggatcctc
뉴클레오타이드	ggcaatagttttatgcac (SEQ ID NO: 34)	(SEQ ID NO: 35)	ggacg (SEQ ID NO: 36)
A-2	RPSESVDSYGNSFMH	LASNLES	QQNNEDPRT
아미노산	(SEQ ID NO: 4)	(SEQ ID NO: 5)	(SEQ ID NO: 6)
A-3	aagsgcaagtgaggacatatataatcgg	gatgcaaccagtttgaaaact	caacagtattggagtattccgt
뉴클레오타이드	ttcgcc (SEQ ID NO: 37)	(SEQ ID NO: 38)	ggacg (SEQ ID NO: 39)
A-3	KASEDIYNRFA	DATSLET	QQYWSIPWT
아미노산	(SEQ ID NO: 7)	(SEQ ID NO: 8)	(SEQ ID NO: 9)
A-4	agggccagccaaaagtgtcaatacatct	tatgcatccaacctagaatct	caacacagttgggattttcctt
뉴클레오타이드	gtctatatgttatatacac (SEQ ID NO: 40)	(SEQ ID NO: 41)	acacg

[0085]

	CDR1	CDR2	CDR3
이드	(SEQ ID NO: 40)		(SEQ ID NO: 42)
A-4	RASQSVNTSVYSYIH	YASNLES	QHSWDFPYT
아미노산	(SEQ ID NO: 10)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 12)
A-5	agagccagccagtcggtgaacacagcc	tatgcatccaacctagaatct	cagcacagcttcgatttccct
뉴클레오타이드	gtgtactcttatatccac	(SEQ ID NO: 41)	acacc
이드	(SEQ ID NO: 43)		(SEQ ID NO: 44)
A-5	RASQSVNTAVYSYIH	YASNLES	QHSFDFPYT
아미노산	(SEQ ID NO: 13)	(SEQ ID NO: 11)	(SEQ ID NO: 14)
A-6	aagcgagtcaggacattaatagctat	gcaaacagattgtagat	ctacagtatgatgagttccat
뉴클레오타이드	ttaagc		tcacg
이드	(SEQ ID NO: 45)	(SEQ ID NO: 46)	(SEQ ID NO: 47)
A-6	KASQDINSYLS	ANRLVD	LQYDFPFPT
아미노산	(SEQ ID NO: 15)	(SEQ ID NO: 16)	(SEQ ID NO: 17)

[0086]

[0087]

[표 2]

[0088]

중쇄 CDR 아미노산 서열 및 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열

	CDR1	CDR2	CDR3
A-1	ggattcactttcagtag	tccattagtagtggtgggtgccacc	ggcgagggcggtagtagctac

[0089]

	CDR1	CDR2	CDR3
뉴클레오타이드	ctatgccatgtot (SEQ ID NO: 48)	tactatccagacagtgtgaag (SEQ ID NO: 49)	ccggcctggtttgctttc (SEQ ID NO: 50)
A-1 아미노산	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 18)	SISSGGATYYPDSVKG (SEQ ID NO: 19)	GEGGSSYPAWFAF (SEQ ID NO: 20)
A-2 뉴클레오타이드	ggattcactttcagtag ctatgccatgtot (SEQ ID NO: 48)	gaaattagtagtggtgtagttac acctactatccagacactgtgacg ggc (SEQ ID NO: 51)	gataaggcgactcgaaactggc atgggattttttaccatact atggactac (SEQ ID NO: 52)
A-2 아미노산	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 18)	EISSGGSYTYYPDTVTG (SEQ ID NO: 21)	DKATRTGMGFFYHTMDY (SEQ ID NO: 22)
A-3 뉴클레오타이드	ggctacacattcagtag gtactggatagag (SEQ ID NO: 53)	gagattttacctggaagtgatagt octaactacaatgagaagttcaag ggc (SEQ ID NO: 54)	acggtagtagctacaaggttt gcttac (SEQ ID NO: 55)
A-3 아미노산	GYTFSRYWIE (SEQ ID NO: 23)	EILPGSDSPNYNEKFK (SEQ ID NO: 24)	TVVATRFAY (SEQ ID NO: 25)

[0090]

	CDR1	CDR2	CDR3
A-4	ggctactcaatcaccag	tacataagctacagaggcatcgct	ggggaatacggccccggcaac
뉴클레오타이드	tgattatgcctggaac (SEQ ID NO: 56)	acctataaaccatctctcaaaagt (SEQ ID NO: 57)	tttgacttc (SEQ ID NO: 58)
A-4	GYSITSDYAWN	YISYRGIATYKPSLKS	GEYGPGNFDF
아미노산	(SEQ ID NO: 26)	(SEQ ID NO: 27)	(SEQ ID NO: 28)
A-5	ggctactcaatcaccag	tacataagctacagaggcatcgct	ggggaatacggccccggcaac
뉴클레오타이드	tgattatgcctggaac (SEQ ID NO: 56)	acctataaaccatctctcaaaagt (SEQ ID NO: 57)	tttgacttc (SEQ ID NO: 58)
A-5	GYSITSDYAWN	YISYRGIATYKPSLKS	GEYGPGNFDF
아미노산	(SEQ ID NO: 26)	(SEQ ID NO: 27)	(SEQ ID NO: 28)
A-6	ggctactcaatcaccag	tacatgagctaccgtggtaccgca	tatgattacgacgttccccgg
뉴클레오타이드	tgattatgcctggaac (SEQ ID NO: 56)	acgtacaatccatttctcaaaagt (SEQ ID NO: 59)	tttccttac (SEQ ID NO: 60)
A-6	GYSITSDYAWN	YMSYRGTATYNPFLKS	YDYDVPRFPY
아미노산	(SEQ ID NO: 26)	(SEQ ID NO: 29)	(SEQ ID NO: 30)

[0091]

[0092]

일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 단일 아미노산 첨가, 대체, 및/또는 결실에 의해 표 1 및 2에 나열된 CDR 아미노산 서열 중 하나와 상이한 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 4개, 3개, 2개 또는 1개의 단일 아미노산 첨가, 대체, 및/또는 결실에 의해 표 1 및 2에 나열된 CDR 아미노산 서열 중 하나와 상이한 서열을 함유한다.

[0093]

또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 3개, 2개 또는 1개의 단일 아미노산 첨가, 대체, 및/또는 결실에 의해 표 1 및 2에 나열된 CDR 아미노산 서열 중 하나와 상이한 서열을 함유한다.

[0094]

또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 2개 또는 1개의 단일 아미노산 첨가, 대체, 및/또는 결실에 의해 표 1 및 2에 나열된 CDR 아미노산 서열 중 하나와 상이한 서열을 함유한다.

[0095]

추가 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 단일 아미노산 첨가, 대체, 및/또는 결실에 의해 표 1 및 2에 나열된 CDR 아미노산 서열 중 하나와 상이한 서열을 함유한다.

[0096]

일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:

- [0097] a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15; 및
- [0098] b. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26.
- [0099] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0100] a. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16; 및
- [0101] b. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29.
- [0102] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0103] a. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17; 및
- [0104] b. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.
- [0105] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0106] a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15;
- [0107] b. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26;
- [0108] c. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16; 및
- [0109] d. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29.
- [0110] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0111] a. 경쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 13, 및 SEQ ID NO: 15;
- [0112] b. 중쇄 CDR1 아미노산 서열: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 23, 및 SEQ ID NO: 26;
- [0113] c. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17; 및
- [0114] d. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 30.
- [0115] 추가 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0116] a. 경쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, 및 SEQ ID NO: 16;
- [0117] b. 중쇄 CDR2 아미노산 서열: SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 29;
- [0118] c. 경쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, 및 SEQ ID NO: 17; 및
- [0119] d. 중쇄 CDR3 아미노산 서열: SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO:

30.

- [0120] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 또는 3개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, 및 SEQ ID NO: 17.
- [0121] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개, 2개, 또는 3개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, 및 SEQ ID NO: 30.
- [0122] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR1 아미노산 서열들의 조합을 포함한다: SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 4 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 10 및 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 26, 및 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 26.
- [0123] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR2 아미노산 서열들의 조합을 포함한다: SEQ ID NO: 2 및 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 8 및 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 16 및 SEQ ID NO: 29.
- [0124] 추가 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열들의 조합을 포함한다: SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 30.
- [0125] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 다음을 포함한다:
- [0126] a. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR1 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 4 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 10 및 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 26, 및 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 26; 및
- [0127] b. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR2 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 2 및 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 8 및 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 16 및 SEQ ID NO: 29.
- [0128] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 다음을 포함한다:
- [0129] a. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR1 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 1 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 4 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 10 및 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 26, 및 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 26; 및
- [0130] b. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 30.
- [0131] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 다음을 함유한다:
- [0132] a. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR2 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 2 및 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 8 및 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 16 및 SEQ ID NO: 29; 및
- [0133] b. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 30.
- [0134] 추가 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 다음을 포함한다:
- [0135] a. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR1 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 1 및 SEQ

ID NO: 18, SEQ ID NO: 4 및 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 7 및 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 10 및 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 26, 및 SEQ ID NO: 15 및 SEQ ID NO: 26;

- [0136] b. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR2 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 2 및 SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 5 및 SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 8 및 SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 11 및 SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 16 및 SEQ ID NO: 29; 및
- [0137] c. 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 경쇄 및 중쇄 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 3 및 SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 6 및 SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 9 및 SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 28, 및 SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 30.
- [0138] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 다음을 포함한다:
- [0139] a. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, 및 SEQ ID NO: 20;
- [0140] b. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 21, 및 SEQ ID NO: 22;
- [0141] c. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, 및 SEQ ID NO: 25;
- [0142] d. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 28;
- [0143] e. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, 및 SEQ ID NO: 28; 또는
- [0144] f. 경쇄 및 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열들의 조합: SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29, 및 SEQ ID NO: 30.
- [0145] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0146] a. 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, 및 SEQ ID NO: 71; 및 임의의 상기 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열; 및
- [0147] b. 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열: SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 80; 및 임의의 상기 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.
- [0148] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체에 대한 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 1개 또는 2개의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열을 포함하며, 여기서 각각의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 하기 나열된 폴리뉴클레오타이드 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0149] a. 경쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열: SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, 및 SEQ ID NO: 91; 및 임의의 상기 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
- [0150] b. 중쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열: SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, 및 SEQ ID NO: 100; 및 임의의 상기 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열.
- [0151] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함한다: SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, 및 SEQ ID NO: 71.
- [0152] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함한다: SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 80.

NO: 78, SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 80.

- [0153] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 나열된 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열들의 조합을 포함한다: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80.
- [0154] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함한다: SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, 및 SEQ ID NO: 77.
- [0155] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 나열된 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열들의 조합을 포함한다: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72(L1H1), SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73(L2H2), SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74(L3H3), SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74(L4H3), SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75(L5H4), SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76(L6H5), SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77(L7H6), SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77(L8H6), SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78(L9H7), SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79(L10H8), 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80(L11H9).
- [0156] 기호 "LxHy"는 또한 본원에 제공된 GIPR 항체를 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있으며, 여기서 "x"는 경쇄 가변 영역 서열 코드에 상응하고, "y"는 중쇄 가변 영역 서열 코드에 상응한다. 예를 들어, L2H2는 SEQ ID NO: 62(L2) 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역과 SEQ ID NO: 73(H2) 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 갖는 완전한 항체이다.
- [0157] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다:
- [0158] a. 경쇄 불변 영역 아미노산 서열: SEQ ID NO: 101 및 SEQ ID NO: 102; 및
- [0159] b. 중쇄 불변 영역 아미노산 서열: SEQ ID NO: 103 및 SEQ ID NO: 104, 및 SEQ ID NO: 124.
- [0160] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 경쇄 및 중쇄 불변 영역 아미노산 서열들의 조합으로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 101 및 SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 101 및 SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 102 및 SEQ ID NO: 103, 및 SEQ ID NO: 102 및 SEQ ID NO: 104. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 1개 또는 2개의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 각각의 아미노산 서열은 하기 나열된 경쇄 및 중쇄 불변 영역 아미노산 서열들의 조합으로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 101 및 SEQ ID NO: 124, 및 SEQ ID NO: 102 및 SEQ ID NO: 124.
- [0161] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 본원에 나열된 경쇄 및 중쇄 CDR, 및 FR(프레임워크)의 아미노산 서열을 포함한다. FR의 아미노산 서열은 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 서열에 함유되며 별도로 표시되지 않는다. 일 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 경쇄 CDR1 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 경쇄 CDR2 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 경쇄 CDR3 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 중쇄 CDR1 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 중쇄 CDR2 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원에 나열된 중쇄 CDR3 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 경쇄 FR1 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 경쇄 FR2 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 경쇄 FR3 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 경쇄 FR4 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 중쇄 FR1 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 중쇄 FR2 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항체는 본원의 중쇄 FR3 서열을 포함한다. 추가 구현예에서, 항체는 본원의 중쇄 FR4 서열을 포함한다.
- [0162] 일 구현예에서, 항체의 경쇄 CDR3 서열은 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 첨가(들), 치환(들) 및/또는 결실(들)에 의해 상기 예시된 경쇄 CDR3 서열의 SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, 및 SEQ ID NO: 14와 상이하다. 또 다른 구현예에서, 항체의 중쇄 CDR3 서열은 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 첨가(들), 치환(들) 및/또는 결실(들)에 의해 상기 예시된 중쇄 CDR3 서열의 SEQ ID NO: 22 및 SEQ ID NO: 28과 상이하다. 추가 구현예에서, 항체의 경쇄 CDR3 서열은 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 첨가(들), 치환(들) 및/또는 결실(들)에 의해 상기 예시된 경쇄 CDR3 서열의 SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, 및 SEQ ID NO: 14와 상이하고, 항체의 중쇄 CDR3 서열은 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 첨가

(들), 치환(들) 및/또는 결실(들)에 의해 상기 예시된 중쇄 CDR3 서열의 SEQ ID NO: 22 및 SEQ ID NO: 28과 상이하다. 또 다른 구현예에서, 항체는 상기 예시된 경쇄 및 중쇄 CDR 서열의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 조합을 추가로 포함한다.

[0163] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 본원에 나열된 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 경쇄 가변 도메인 서열로부터 선택된 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열은 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 중 하나의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 아미노산이 상이하며, 여기서 각각의 서열의 차이는 독립적으로 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환이다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 가변 도메인은 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 중 하나의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 중 하나의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오타이드 코딩 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 중 하나의 상보적 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열과 적당한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 추가 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 L2(SEQ ID NO: 62), L3(SEQ ID NO: 63), L4(SEQ ID NO: 64), L6(SEQ ID NO: 66), L7(SEQ ID NO: 67), 및 L8(SEQ ID NO: 68) 중 하나의 경쇄 가변 도메인의 상보적 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열과 엄격한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0164] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 본원에 나열된 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중쇄 가변 도메인 서열로부터 선택되는 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중 하나의 중쇄 가변 도메인 서열과 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 아미노산이 상이하며, 여기서 각각의 서열의 차이는 독립적으로 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환이다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 가변 도메인은 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중 하나의 중쇄 가변 도메인 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 가변 도메인은 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중 하나의 중쇄 가변 도메인 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97%, 또는 적어도 99% 동일한 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체 중쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 적당히 엄격한 조건 하에서 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중 하나의 중쇄 가변 도메인의 상보적 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열에 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일 구현예에서, GIPR 항체 중쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열은 H2(SEQ ID NO: 73), H3(SEQ ID NO: 74), H5(SEQ ID NO: 76), 및 H6(SEQ ID NO: 77) 중 하나의 중쇄 가변 도메인의 상보적 폴리뉴클레오타이드 코딩 서열과 엄격한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0165] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 L1H1(SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72), L2H2(SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73), L3H3(SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74), L4H3(SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74), L5H4(SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75), L6H5(SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76), L7H6(SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77), L8H6(SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77), L9H7(SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78), L10H8(SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79), 또는 L11H9(SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80)의 조합, 또는 원하는 표현형(예를 들어, IgA, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM, IgE, 또는 IgD)의 조합, 또는 그의 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 포함하는 항체이다.

[0166] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 L2H2(SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73), L3H3(SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74), L4H3(SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74), L6H5(SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76), L7H6(SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77), 및 L8H6(SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77)의 조합, 또는 원하는 표현형(예를 들어, IgA, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM, IgE, 또는 IgD)의 조합, 또는 그의 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 포함하는 항체이다.

67 및 SEQ ID NO: 77), 또는 L8H6(SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77)의 조합, 또는 원하는 표현형(예를 들어, IgA, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgM, IgE 또는 IgD)의 조합, 또는 그의 Fab 또는 F(ab')₂ 단편을 포함하는 항체이다.

[0167] 본원에 제공된 항체는 당 분야에 알려진 임의의 불변 영역을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 영역은, 예를 들어, κ 또는 λ 경쇄 불변 영역, 예컨대 마우스 κ 또는 λ 경쇄 불변 영역일 수 있다. 중쇄 불변 영역은, 예를 들어, α , δ , ϵ , γ , 또는 μ 중쇄 불변 영역, 예컨대 마우스 α , δ , ϵ , γ , 또는 μ 중쇄 불변 영역일 수 있다. 일 구현예에서, 경쇄 또는 중쇄 불변 영역은 천연 불변 영역의 단편, 유도체, 변이체, 또는 돌연변이체이다.

[0168] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 경쇄 κ 또는 λ 불변 도메인 또는 그의 단편을 추가로 포함한다. 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0169] 인간 경쇄 κ 불변 도메인 아미노산 서열: (SEQ ID NO: 101); 및

[0170] 인간 경쇄 λ 불변 도메인 아미노산 서열: (SEQ ID NO: 102).

[0171] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 인간 중쇄 불변 도메인 또는 그의 단편을 추가로 포함한다.

[0172] 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:

[0173] 인간 중쇄 불변 영역 아미노산 서열(hIgG2): (SEQ ID NO: 103);

[0174] 인간 중쇄 불변 영역 아미노산 서열(hIgG4): (SEQ ID NO: 104); 및

[0175] 인간 중쇄 불변 영역 아미노산 서열(hIgG4): (SEQ ID NO: 124).

[0176] 일 구현예에서, 본원에서 제공된 GIPR 항체는 하나의 경쇄 도메인 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 서열은 본원에서 제공된 V1(SEQ ID NO: 125) 및 V2(SEQ ID NO: 126)로부터 선택된다. 일 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 도메인 아미노산 서열은 V1 및 V2의 하나의 경쇄 도메인 아미노산 서열과 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산이 상이하며, 여기서 각각의 서열에서의 차이는 독립적으로 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환이다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 도메인 아미노산 서열은, V1 및 V2의 하나의 경쇄 도메인 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은 V1 및 V2 중 하나의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은, V1 및 V2 중 하나의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열의 보체에 적당히 엄격한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은, V1 및 V2 중 하나의 경쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열의 보체에 엄격한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0177] 일 구현예에서, 본원에서 제공된 GIPR 항체는 하나의 중쇄 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 이 서열은 본원에서 제공된 W1(SEQ ID NO: 127), W2(SEQ ID NO: 128), W3(SEQ ID NO: 129), W4(SEQ ID NO: 130), W5(SEQ ID NO: 131), W6(SEQ ID NO: 132), W7(SEQ ID NO: 133), W8(SEQ ID NO: 134), 및 W9(SEQ ID NO: 135)로부터 선택된다. 일 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 도메인 아미노산 서열은 W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8 및 W9 중 하나의 중쇄 도메인 아미노산 서열과 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 아미노산이 상이하며, 여기서 각각의 서열에서의 차이는 독립적으로 하나의 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환이다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 도메인 아미노산 서열은, W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8 및 W9 중 하나의 중쇄 도메인 아미노산 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은, W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8 및 W9 중 하나의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열과 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 및 적어도 99% 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은, W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8 및 W9 중 하나의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열의 보체에 적당히 엄격한 조건 하에서 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, GIPR 항체의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인코딩 서열은, 엄격한 조건 하에서 W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8 및 W9 중 하나의 중쇄 도메인 폴리뉴클레오타이드 인

코딩 서열의 보체에 하이브리드화되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0178] 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W1(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 127), V1W2(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 128), V1W3(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 129), V1W4(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 130), V1W5(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131), V1W6(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 132), V1W7(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 133), V1W8(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 134), V1W9(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 135), V2W1(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 127), V2W2(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 128), V2W3(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 129), V2W4(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 130), V2W5(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 131), V2W6(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 132), V2W7(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 133), V2W8(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 134), 또는 V2W9(SEQ ID NO: 12 및 SEQ ID NO: 135)의 조합을 포함하는 항체이다.
- [0179] 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W1(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 127)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W2(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 128)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W3(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 129)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W4(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 130)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W5(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 131)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W6(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 132)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W7(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 133)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W8(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 134)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V1W9(SEQ ID NO: 125 및 SEQ ID NO: 135)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W1(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 127)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W2(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 128)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W3(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 129)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W4(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 130)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W5(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 131)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W6(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 132)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W7(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 133)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W8(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 134)의 조합을 포함하는 항체이다. 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 V2W9(SEQ ID NO: 126 및 SEQ ID NO: 135)의 조합을 포함하는 항체이다.
- [0180] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 마우스-유래 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 항원-결합 항체 단편, 단일 사슬 항체, 이중 사슬 항체, 삼중 사슬 항체, 사중 사슬 항체, Fab 단편, F(ab')_x 단편, 구조 도메인 항체, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 또는 IgG4 항체로부터 선택된다.
- [0181] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 GIPR 모노클로날 항체이다.
- [0182] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 하기 목록으로부터 선택되는 아미노산 서열들의 조합을 포함하는 모노클로날 항체이다: SEQ ID NO: 61 및 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 62 및 SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 63 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 64 및 SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 65 및 SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 66 및 SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 67 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 68 및 SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 69 및 SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 70 및 SEQ ID NO: 79, 및 SEQ ID NO: 71 및 SEQ ID NO: 80.
- [0183] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 마우스 GIPR 항체이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 인간화 GIPR 항체이다.
- [0184] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GIPR 항체는 약 1 nM 내지 200 nM 또는 약 1 nM 내지 100 nM의 IC₅₀ 값으로 인간 GIP 신호 전달을 감소시킨다.
- [0185] 항체 및 항체 단편
- [0186] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 전장 항체(전장 중쇄 및/또는 경쇄를 갖는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 인간 항체를 포함함)이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편, 예를 들어, F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc, 또는 Fd 단편, 단일 도메인 항체, 단일 사슬 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디(minibody), 인트라바디(intrabody), 이중 사슬 항체, 삼중 사슬 항체, 사중 사슬

항체, v-NAR 또는 bis-scFv이다(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, 2005, *Nature Biotechnology*, 23:1126-1136] 참조). 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 또한 피브로넥틴 폴리펩타이드 모노바디를 포함하는, 미국 특허 제6703199호에 개시된 것과 같은 항체 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 또한 단일 사슬 폴리펩타이드인 미국 특허 공개 2005/0238646에 개시된 다른 항체 폴리펩타이드를 포함한다.

- [0187] 일 구현예에서, 하이브리도마에서 관심 모노클로날 항체를 발현하는 IgG 유전자의 가변 영역은 뉴클레오타이드 프라이머를 사용하여 증폭된다. 이들 프라이머는 당업자에 의해 합성될 수 있거나, 또는 구매할 수 있다. $V_{H\alpha}$, $V_{H\beta}$, $V_{H\gamma}$, $V_{H\delta}$, C_{H1} , V_L 및 C_L 영역을 포함하는 마우스 및 인간 가변 영역을 위한 프라이머는 구매할 수 있다. 이러한 프라이머는 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 증폭하는 데 사용될 수 있으며, 이어서 이러한 영역은 각각 IMMUNOZAP™ 또는 IMMUNOZAP™(Stratagene)과 같은 벡터 내로 삽입될 수 있다. 이어서, 이러한 벡터는 발현을 위해 이. 콜라이, 효모, 또는 포유 동물-기반 시스템에 도입될 수 있다. V_H 및 V_L 영역의 융합체를 함유하는 다량의 단일 사슬 단백질이 이러한 방법을 사용하여 생산될 수 있다(문헌[Bird *et al.*, 1988, *Science* 242:423-426] 참조).
- [0188] 당업자는 항체와 같은 특정 단백질이 다양한 번역후 변형을 겪을 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 변형의 유형과 범위는 종종 단백질을 발현하는 데 사용되는 숙주 세포주뿐만 아니라 배양 조건에 좌우된다. 그러한 변형은 글리코실화, 메티오닌 산화, 디케토피페리진 형성, 아스파테이트 이성질화 및 아스파라긴 탈아미드화와 같은 변형을 포함할 수 있다. 빈번한 변형은 (문헌[Harris, 1995, *Journal of Chromatography* 705:129-134]에 기재된 바와 같은) 카르복시펩티다제의 작용으로 인한 카르복실-말단 염기성 잔기(예컨대 라이신 또는 아르기닌)의 손실이다.
- [0189] 무린 모노클로날 항체의 생산을 위한 일반적인 방법은 하이브리도마 세포에 의한 것이다. 모노클로날 항체는 다양한 잘 확립된 기법에 의해 단리되고 정제될 수 있다. 그러한 단리 기법에는 단백질-A 세파로스를 사용한 친화도 크로마토그래피, 크기-배제 크로마토그래피, 및 이온-교환 크로마토그래피가 포함된다(예를 들어, 문헌[Coligan at pages 2.7.1-2.7.12 and pages 2.9.1-2.9.3]; 문헌[Baines *et al.*, "Purification of Immunoglobulin G (IgG)," in *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, pages 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)] 참조). 모노클로날 항체는 항체의 특정한 특성(예를 들어, 중쇄 또는 경쇄 아이소타입, 결합 특이성 등)에 기초하여 선택된 적절한 리간드를 사용하여 친화도 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 고체 지지체에 고정된 적합한 리간드의 예에는 단백질 A, 단백질 G, 항-불변 영역(경쇄 또는 중쇄) 항체, 항-이디오타입 항체, 및 TGF- β 결합 단백질, 또는 그의 단편 또는 변이체가 포함된다.
- [0190] 또한, 항체 결합 부위의 중심에 있는 상보성 결정 영역(CDR)의 분자 진화는 증가된 친화도를 갖는 항체, 예를 들어 문헌[Schier *et al.*, 1996, *J. Mol. Biol.* 263:551-567]에 기재된 바와 같은 c-erbB-2에 대해 증가된 친화도를 갖는 항체를 재형성하는 데 사용되었다. 따라서, 그러한 기법은 GIPR에 대한 항체를 제조하는 데 사용될 수 있다.
- [0191] 인간 GIPR에 대한 항체는, 예를 들어, 시험관내 또는 생체내에서 GIPR의 존재를 검출하기 위한 검정에서 사용될 수 있다.
- [0192] 항체는 또한 임의의 통상적인 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 항체는 이를 자연적으로 발현하는 세포로부터 정제되거나(예를 들어, 항체는 이를 생산하는 하이브리도마로부터 정제될 수 있음), 당업계에 알려진 임의의 기법을 사용하여 재조합 발현 시스템에서 생산될 수 있다. 예를 들어, 문헌[*Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet *et al.* (eds.), Plenum Press, New York (1980)]; 및 문헌[*Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1988)]을 참조한다. 이는 하기 핵산 섹션에서 논의된다.
- [0193] 항체는 임의의 알려진 기법에 의해 원하는 특성에 대해 제조되고 스크리닝될 수 있다. 일부 기법은 관련 항체(예를 들어, 항-GIPR 항체)의 폴리펩타이드 사슬(또는 이의 일부)을 인코딩하는 핵산의 단리, 및 재조합 DNA 기법을 통한 핵산의 조작과 관련된다. 핵산은 또 다른 관련된 핵산과 융합될 수 있거나 변형되어(예를 들어, 돌연변이 유도 또는 다른 통상적인 기법) 하나 이상의 아미노산 잔기를 첨가하거나, 결실시키거나, 대체할 수 있다.
- [0194] 상기 언급된 CDR 중 하나 이상을 함유하는 본 발명에 따른 항체의 친화도를 개선할 것이 요망되는 경우, 그러한 항체는 CDR의 유지(문헌[Yang *et al.*, 1995, *J. Mol. Biol.*, 254:392-403]), 사슬 셔플링(shuffling)(문헌[Marks *et al.*, 1992, *Bio/Technology*, 10:779-783]), 이. 콜라이의 돌연변이 균주의 사용(문헌[Low *et al.*,

1996, *J. Mol. Biol.*, 250:350-368]), DNA 서플링(문헌[Patten *et al.*, 1997, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8:724-733]), 파지 디스플레이(문헌[Thompson *et al.*, 1996, *J. Mol. Biol.*, 256:7-88]) 및 추가의 PCR 기법(문헌[Cramer *et al.*, 1998, *Nature*, 391:288-291])를 포함하는 다수의 친화도 성숙 프로토콜에 의해 얻을 수 있다. 이러한 방법 또는 친화도 성숙 모두는 문헌[Vaughan *et al.*, 1998, *Nature Biotechnology*, 16:535-539]에 논의되어 있다.

[0195] 일 구현예에서, GIPR 항체의 단편이 본원에 제공된다. 그러한 단편은 전체적으로 항체-유래된 서열 또는 추가 서열을 포함할 수 있다. 항원 결합 단편의 예에는 Fab, F(ab')₂, 단일 사슬 항체, 디아바디, 트리바디, 테트라바디, 및 도메인 항체가 포함된다. 다른 예는 문헌[Lunde *et al.*, 2002, *Biochem. Soc. Trans.* 30:500-06]에 제공되어 있다.

[0196] 단일 사슬 항체는 아미노산 가교(짧은 펩타이드 링커)를 통해 중쇄 및 경쇄 가변 도메인(Fv 영역) 단편을 연결하여 단일 폴리펩타이드 사슬을 생성함으로써 형성될 수 있다. 그러한 단일 사슬 Fv(scFv)는 2개의 가변 도메인 폴리펩타이드(VL 및 VH)를 인코딩하는 DNA 사이의 펩타이드 링커를 인코딩하는 융합 DNA에 의해 제조되었다. 생성된 폴리펩타이드는 그 자체로 다시 폴딩되어 항원-결합 단량체를 형성할 수 있거나, 두 가변 도메인 사이의 유연한 링커의 길이에 따라 다량체(예를 들어, 이량체, 삼량체, 또는 사량체)를 형성할 수 있다(문헌[Kortt *et al.*, 1997, *Prot. Eng.* 10:423]; 문헌[Kortt *et al.*, 2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108]). 다양한 VL 및 VH-포함 폴리펩타이드를 조합함으로써, 다양한 에피토프에 결합하는 다량체 scFv가 형성될 수 있다(문헌[Kriangkum *et al.*, 2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40]). 단일 사슬 항체의 생산을 위해 개발된 기법에는 미국 특허 제4946778호; 문헌[Bird, 1988, *Science* 242:423]; 문헌[Huston *et al.*, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879]; 문헌[Ward *et al.*, 1989, *Nature* 334:544]; 문헌[de Graaf *et al.*, 2002, *Methods Mol. Biol.* 178:379-87]에 기재된 것이 포함된다. 가변 도메인 조합인 L1H1을 포함하는 scFv를 포함하지만 이로 한정되지 않는 본원에 제공된 항체로부터 유래된 단일 사슬 항체가 본 발명에 포함된다.

[0197] 항체로부터 유래되는 항원 결합 단편들은 또한, 예를 들어, 항체의 단백분해성 가수분해, 예를 들어, 통상적인 방법에 따른 전체 항체의 펩신 또는 파파인 분해에 의해 얻을 수 있다. 예로서, 항체 단편은 F(ab')₂로 명명되는 SS 단편을 제공하기 위해 펩신을 사용한 항체의 효소적 절단에 의해 생산될 수 있다. 이 단편은 3.5S Fab' 1가 단편을 생성하기 위해 티올 환원제를 사용하여 추가로 절단될 수 있다. 선택적으로, 절단 반응은 이황화물 결합의 절단으로부터 생성되는 설프하이드릴기에 대한 차단기를 사용하여 수행될 수 있다. 대안으로서, 파파인을 사용한 효소적 절단은 2개의 1가 Fab 단편과 Fc 단편을 직접 생성시킨다. 이러한 방법은, 예를 들어, Goldenberg의 미국 특허 제4331647호, 문헌[Nisonoff *et al.*, 1960, *Arch. Biochem. Biophys.* 89:230]; 문헌[Porter, 1959, *Biochem. J.* 73:119]; 문헌[Edelman *et al.*, *Methods in Enzymology* 1:422 (Academic Press 1967)]; 및 문헌 [Andrews, S. M. and Titus, J. A. in *Current Protocols in Immunology* (Coligan J. E., *et al.*, eds)], 문헌[John Wiley & Sons, New York (2003), pages 2.8.1-2.8.10 and 2.10A.1-2.10A.5]에 기재되어 있다. 단편이 무손상 항체에 의해 인식되는 항원에 결합하는 한, 다른 항체 절단 방법, 예컨대 중쇄를 분리하여 1가 경쇄-중쇄 단편(Fd)을 형성하는 것, 단편의 추가 절단, 또는 다른 효소적, 화학적, 또는 유전적 기법이 또한 사용될 수 있다.

[0198] 항체 단편의 또 다른 형태는 항체의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 펩타이드이다. CDR은 CDR을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 작제함으로써 얻을 수 있다. 그러한 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어, mRNA 또는 항체-생산 세포를 주형으로 사용하여 가변 영역을 합성하기 위해 중합효소 연쇄 반응을 사용함으로써 제조된다(예를 들어, 문헌[Larrick *et al.*, 1991, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106]; 문헌[Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (eds.), page 166 (Cambridge University Press 1995)]; 및 문헌[Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch *et al.*, (eds.), page 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)] 참조). 항체 단편은 본원에 기재된 항체의 적어도 하나의 가변 영역 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, V 영역 도메인은 단량체이고 V_H 또는 V_L 도메인일 수 있으며, 이는 하기에 설명된 바와 같이 1 x 10⁻⁷ M 이하의 친화도로 GIPR에 결합할 수 있다.

[0199] 가변 영역 도메인은 임의의 자연 발생적 가변 도메인 또는 이의 조작된 버전(engineered version)일 수 있다. 조작된 버전은 재조합 DNA 조작 기법을 사용하여 생성된 가변 영역 도메인을 의미한다. 그러한 조작된 버전에는, 예를 들어, 특정 항체의 아미노산 서열에서의 또는 그에 대한 삽입, 결실, 또는 변경에 의해 특정 항

체 가변 영역으로부터 생성되는 것이 포함된다. 특정한 예에는 제1 항체로부터의 하나의 CDR 및 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 아미노산 및 제2 항체로부터의 가변 영역 도메인의 나머지를 함유하는 조작된 가변 영역 도메인이 포함된다.

[0200] 가변 영역 도메인은 C-말단 아미노산에서 적어도 하나의 다른 항체 도메인 또는 그의 단편에 공유적으로 부착될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 가변 영역 도메인에 존재하는 V_H 도메인은 면역글로불린 C_{H1} 도메인 또는 그의 단편에 연결될 수 있다. 유사하게, V_L 도메인은 C_k 도메인 또는 그의 단편에 연결될 수 있다. 이러한 방식으로, 예를 들어, 항체는 Fab 단편일 수 있으며, 여기서 항원 결합 도메인은 C-말단에서 C_{H1} 및 C_k 도메인에 각각 공유 연결되는 관련된 V_H 및 V_L 도메인을 함유한다. C_{H1} 도메인은, 예를 들어, Fab' 단편에서 발견되는 바와 같은 힌지 영역 또는 힌지 영역 도메인의 일부를 제공하거나 항체 C_{H2} 및 C_{H3} 도메인과 같은 추가 도메인을 제공하기 위해 추가 아미노산으로 연장될 수 있다.

[0201] 항체의 유도체 및 변이체

[0202] L1 및 H1의 뉴클레오타이드 서열은, 예를 들어, 돌연변이되지 않은 폴리뉴클레오타이드와 비교하여 하나 이상의 특정 뉴클레오타이드 치환, 결실, 또는 삽입을 포함하는 변경된 폴리뉴클레오타이드를 생성하기 위해 무작위 돌연변이유발 또는 부위-지정(site-directed) 돌연변이유발(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드-지정 부위-특이적 돌연변이유발)에 의해 변경될 수 있다. 그러한 변경을 만들어내기 위한 기법의 예는 문헌[Walder *et al.*, 1986, *Gene* 42:133]; 문헌[Bauer *et al.*, 1985, *Gene* 37:73]; 문헌[Craik, 1985, *BioTechniques*, 3:12-19]; 문헌[Smith *et al.*, 1981, *Genetic Engineering: Principles and Methods*, Plenum Press]; 및 미국 특허 제 4518584호 및 제4737462호에 기재되어 있다. 예를 들어, 이러한 방법 및 기타 방법은 유도체화되지 않은 항체와 비교하여 GIPR에 대한 친화도, 결합력(avidity), 또는 특이성 또는 생체내 또는 시험관내 안정성의 증가, 또는 생체내 부작용의 감소와 같은 원하는 특성을 갖는 GIPR 항체의 유도체를 만들어내기 위해 사용될 수 있다.

[0203] 본 발명의 범주 내의 GIPR 항체의 다른 유도체에는, 예컨대 항-GIPR 항체 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 융합된 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 재조합 융합 단백질의 발현에 의한, 항-GIPR 항체, 또는 그의 단편과, 다른 단백질 또는 폴리펩타이드의 공유 결합 또는 응집 접합체가 포함된다. 예를 들어, 접합된 펩타이드는 이중성 신호(또는 리더(leader)) 폴리펩타이드, 예를 들어, 효모 알파-인자 리더 또는 펩타이드, 예컨대 에피토프 태그일 수 있다. 융합 단백질을 함유하는 항체는 항원 결합 단백질(예를 들어, 폴리-His)의 정제 또는 확인을 손쉽게하기 위해 첨가되는 펩타이드를 포함할 수 있다. 항체는 또한 문헌[Hopp *et al.*, 1988, *Bio/Technology* 6:1204] 및 미국 특허 제5011912호에 기재된 바와 같이 FLAG 펩타이드에 연결될 수 있다. FLAG 펩타이드는 고도로 항원성이며, 특정 모노클로날 항체(mAb)에 의해 가역적으로 결합되는 에피토프를 제공하여, 발현된 재조합 단백질의 신속한 검정 및 손쉬운 정제를 가능하게 한다. 주어진 폴리펩타이드에 FLAG 펩타이드가 융합되어 있는 융합 단백질을 제조하는 데 유용한 시약은 상업적으로 이용 가능하다(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma). 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 항체를 함유하는 올리고머는 GIPR 길항체로서 사용될 수 있다. 올리고머는 공유 연결되거나 비공유 연결된 이량체, 삼량체, 또는 더 고급의 올리고머 형태일 수 있다. 2개 이상의 항체를 포함하는 올리고머가 사용을 위해 고려되며, 한 가지 예는 동종이량체이다. 다른 올리고머에는 이종이량체, 동종삼량체, 이종삼량체, 동종사량체, 이종사량체 등이 포함된다.

[0204] 일 구현예는 항체에 융합된 펩타이드 모이어티들 사이의 공유 결합 또는 비공유 결합적 상호 작용을 통해 결합된 다수의 항체를 포함하는 올리고머에 관한 것이다. 그러한 펩타이드는 펩타이드 링커(스페이서), 또는 올리고머화를 촉진하는 특성을 갖는 펩타이드일 수 있다. 하기에 더 자세히 설명된 바와 같이, 펩타이드에 부착된 항체의 올리고머화를 촉진할 수 있는 펩타이드 중에는 류신 지퍼, 및 항체로부터 유래된 특정 폴리펩타이드가 있다.

[0205] 특정 구현예에서, 올리고머는 2개 내지 4개의 항체를 포함한다. 올리고머의 항체는 상기 기재된 임의의 형태, 예를 들어, 변이체 또는 단편과 같은 임의의 형태일 수 있다. 바람직하게는, 올리고머는 GIPR 결합 활성을 나타내는 항체를 포함한다.

[0206] 일 구현예에서, 올리고머는 면역글로불린으로부터 유래된 폴리펩타이드를 사용하여 제조된다. 항체-유래 폴리펩타이드의 다양한 부분(Fc 도메인을 포함함)에 융합된 특정 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질의 제조는, 예를 들어 문헌[Ashkenazi *et al.*, 1991, *PNAS USA* 88:10535]; 문헌[Byrn *et al.*, 1990, *Nature* 344:677]; 및 문헌[Hollenbaugh *et al.*, 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in *Current Protocols in Immunology*, Suppl. 4, pages 10.19.1-10.19.11]에 기술되어 있다. 본원에 제공된 일 구

현에는 항-GIPR 항체의 GIPR 결합 단편을 항체의 Fc 영역에 융합시킴으로써 생성된 2개의 융합 단백질을 포함하는 이량체에 관한 것이다. 이량체는, 예를 들어, 융합 단백질을 인코딩하는 유전자 융합체를 적절한 발현 벡터에 삽입하고, 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포에서 유전자 융합체를 발현하고, 발현된 융합 단백질이 항체 분자와 매우 유사하게 조립되게 함으로써 만들어질 수 있으며, 그 결과 Fc 모이어티들 사이에 사슬간 이황화물 결합이 형성되어 이량체를 생성한다.

[0207] 본원에 사용되는 바와 같은 "Fc 폴리펩타이드"라는 용어는 항체의 Fc 영역으로부터 유래된 폴리펩타이드의 천연 및 뮤테인(mutein) 형태를 포함한다. 이량체화를 촉진하는 힌지 영역을 함유하는 그러한 폴리펩타이드의 트렁케이션된(truncated) 형태가 또한 포함된다. Fc 모이어티(및 그로부터 형성된 올리고머)를 포함하는 융합 단백질은 단백질 A 또는 단백질 G 칼럼 상에서의 친화도 크로마토그래피에 의해 손쉽게 정제되는 이점을 제공한다.

[0208] PCT 출원 WO 93/10151(본원에 참고로 포함됨)에 기재된 하나의 적합한 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 항체의 N-말단 힌지 영역으로부터 Fc 영역의 천연 C-말단까지 연장되는 단일 사슬 폴리펩타이드이다. 또 다른 유용한 Fc 폴리펩타이드는 미국 특허 제5457035호 및 문헌[Baum *et al.*, 1994, *EMBO J.* 13:3992-4001]에 기재된 Fc 뮤테인이다. 이 뮤테인의 아미노산 서열은, 19번 아미노산이 Leu로부터 Ala로 변경되고, 20번 아미노산이 Leu로부터 Glu로 변경되고, 22번 아미노산이 Gly로부터 Ala로 변경된 것을 제외하고는, WO 93/10151에 제시된 천연 Fc 서열의 아미노산 서열과 동일하다. 뮤테인은 Fc 수용체에 대한 감소된 친화도를 나타낸다. 다른 구현예에서, 항-GIPR 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 부분이 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 가변 부분을 치환할 수 있다.

[0209] 대안적으로, 올리고머는 펩타이드 링커(스페이서 펩타이드)가 있거나 없는 다수의 항체를 포함하는 융합 단백질이다. 적합한 펩타이드 링커 중에는 미국 특허 제4751180호 및 제4935233호에 기재된 것이 있다.

[0210] 올리고머성 항체를 제조하는 또 다른 방법은 류신 지퍼의 사용을 수반한다. 류신 지퍼 도메인은 이것이 발견되는 단백질의 올리고머화를 촉진하는 펩타이드이다. 류신 지퍼는 여러 DNA-결합 단백질에서 최초로 확인되었으며(문헌[Landschulz *et al.*, 1988, *Science* 240:1759]), 그 이래로 여러 다양한 단백질에서 발견되었다. 알려진 류신 지퍼 중에는 이량체화되거나 삼량체화되는 자연 발생적 펩타이드 및 그의 유도체가 있다. 가용성 올리고머 단백질을 생산하는 데 적합한 류신 지퍼 도메인의 예는 PCT 출원 WO 94/10308에 기재되어 있고, 폐 계면활성 단백질 D(SPD)로부터 유래된 류신 지퍼는 본원에 참고로 포함된 문헌[Hoppe *et al.*, 1994, *FEBS Letters* 344:191]에 기재되어 있다. 그에 융합된 이중성 단백질의 안정적인 삼량체화를 가능하게 하는 변형된 류신 지퍼의 사용은 문헌[Fanslow *et al.*, 1994, *Semin. Immunol.* 6:267-78]에 기재되어 있다. 한 가지 방법에서, 류신 지퍼 펩타이드에 융합된 항-GIPR 항체 단편 또는 유도체를 포함하는 재조합 융합 단백질은 적합한 숙주 세포에서 발현되고, 형성되는 가용성 올리고머 항-GIPR 항체 단편 또는 유도체는 배양 상청액으로부터 회수된다.

[0211] 또 다른 구현예에서, 항체 유도체는 본원에 개시된 CDR 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 CDR은 알려진 항체 프레임워크 영역(IgG1, IgG2 등) 내로 통합되거나 적합한 비히클에 접합되어 그의 반감기를 향상시킬 수 있다. 적합한 비히클에는 Fc, 알부민, 트랜스페린 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 이러한 비히클 및 다른 적합한 비히클이 당업계에 알려져 있다. 그러한 접합된 CDR 펩타이드는 단량체, 이량체, 사량체, 또는 다른 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 하나 이상의 수용성 중합체는 결합체의 하나 이상의 특정 위치, 예를 들어 아미노 말단에서 결합된다. 일례에서, 항체 유도체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜, 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하지만 이로 한정되지 않는 하나 이상의 수용성 중합체 부착물을 포함한다. 예를 들어, 미국 특허 제4640835호, 제4496689호, 제4301144호, 제4670417호, 제4791192호 및 제4179337호를 참조한다. 특정 구현예에서, 유도체는 노노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 텍스트란, 셀룰로스, 또는 다른 탄수화물 기반 중합체, 폴리-(N-비닐 피롤리돈)-폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 동중중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예를 들어, 글리세롤) 및 폴리비닐 알코올 뿐만 아니라 그러한 중합체들의 혼합물 중 하나 이상을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 수용성 중합체는 하나 이상의 측쇄에 무작위로 부착된다. 특정 구현예에서, PEG는 항체와 같은 결합체에 대한 치료 능력을 개선하는 작용을 할 수 있다. 그러한 특정 방법은, 예를 들어, 임의의 목적을 위해 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제6133426호에 논의되어 있다.

[0212] 본원에 제공된 항체는 항체가 결합 특이성을 보유한다면 적어도 하나의 아미노산 치환을 가질 수 있음이 인식될 것이다. 따라서, 항체 구조에 대한 변형은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이는 항체의 인간 GIPR 결합 능력을 훼손하지 않는 보존적이거나 비보존적일 수 있는 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 생물학적 시스템에서의 합성보다는 화학적 펩타이드 합성에 의해 전형적으로 통합되는 비-자연 발생적 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이는 펩타이드미메틱(peptidomimetic) 및 다른 역전되거나 반전된 형태의 아미노산 모

이어티를 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 그 위치에서 아미노산 잔기의 극성 또는 전하에 미치는 영향이 거의 없거나 전혀 없도록, 규범적(normative) 잔기에 의한 천연 아미노산 잔기의 치환을 또한 수반할 수 있다. 비보존적 치환은 한 가지 클래스의 아미노산 또는 아미노산 미메틱(mimetic)의 구성원이 상이한 물리적 특성(예를 들어, 크기, 극성, 소수성, 전하)을 갖는 또 다른 클래스의 구성원으로 교환되는 것을 수반할 수 있다.

[0213] 더욱이, 당업자는 각각의 원하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산 치환을 포함하는 시험될 변이체를 생성할 수 있다. 이어서, 당업자에게 알려진 활성 검정을 사용하여 변이체가 스크리닝될 수 있다. 적합한 변이체에 관한 정보를 수집하기 위해 그러한 변이체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 아미노산 잔기에 대한 변화가 훼손되거나, 바람직하지 않게 감소되거나, 부적합한 활성을 초래하는 것으로 발견된 경우, 그러한 변화를 가진 변이체는 회피될 수 있다. 즉, 그러한 일상적인 실험으로부터 수집되는 정보에 기초하여, 당업자는 단독으로 이루어지거나 다른 돌연변이와 조합하여 이루어지는 추가 치환을 회피해야 하는 아미노산을 용이하게 결정할 수 있다.

[0214] 당업자는 잘 알려진 기법을 이용하여 본원에 제시된 바와 같은 폴리펩타이드의 적합한 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 특정 구현예에서, 당업자는 활성에 중요하지 않은 영역을 표적화함으로써 활성을 훼손시키지 않으면서 변경될 수 있는 분자의 적합한 영역을 확인할 수 있다. 특정 구현예에서, 유사한 폴리펩타이드들 사이에서 보존되는 분자의 잔기 또는 부분이 확인될 수 있다. 특정 구현예에서, 생물학적 활성 또는 구조에 중요할 수 있는 영역에서조차도 생물학적 활성을 훼손시키지 않거나 폴리펩타이드 구조에 유해한 영향을 미치지 않으면서 보존적 아미노산 치환이 일어날 수 있다. 추가로, 당업자는 활성 또는 구조에 중요한 유사한 폴리펩타이드 내의 잔기를 확인하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 그러한 비교를 감안하여, 유사한 단백질에서의 활성 또는 구조에 중요한 아미노산 잔기에 해당하는 단백질 내의 아미노산 잔기의 중요도가 예측될 수 있다. 당업자는 그렇게 예측된 중요한 아미노산 잔기에 대해 화학적으로 유사한 아미노산 치환을 선택할 수 있다.

[0215] 당업자는 또한 유사한 폴리펩타이드에서의 그 구조와 관련하여 3차원 구조 및 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 그러한 정보를 감안하여, 당업자는 3차원 구조에 대한 항체의 아미노산 잔기의 정렬을 예측할 수 있다. 특정 구현예에서, 당업자는 단백질의 표면 상에 있는 것으로 예측되는 아미노산 잔기에 대해 근본적인 변경이 일어나지 않도록 선택할 수 있는데, 그 이유는 그러한 잔기가 다른 분자와의 중요한 상호 작용에 관여할 수 있기 때문이다. 다수의 학술 간행물에 2차 구조 예측이 다뤄져 왔다. 문헌[Moult, 1996, *Curr. Op. Biotech.* 7:422-427]; 문헌[Chou *et al.*, 1974, *Biochemistry* 13:222-245]; 문헌[Chou *et al.*, 1974, *Biochemistry* 113:211-222]; 문헌[Chou *et al.*, 1978, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47:45-148]; 문헌[Chou *et al.*, 1979, *Ann. Rev. Biochem.* 47:251-276] 및 문헌[Chou *et al.*, *Biophys. J.* 26:367-384]을 참조한다. 더욱이, 2차 구조를 예측하는 것을 돕기 위해 컴퓨터 프로그램이 현재 이용 가능하다. 예를 들어, 30% 초과와 서열 동일성 또는 40% 초과와 유사성을 갖는 2개의 폴리펩타이드 또는 단백질은 종종 유사한 구조적 토폴로지를 갖는다. 단백질 구조 데이터베이스(PDB)의 최근 증가는 폴리펩타이드 또는 단백질의 구조 내의 잠재적인 폴딩 수를 포함한 2차 구조의 향상된 예측 가능성을 제공하였다. 문헌[Holm *et al.*, 1999, *Nucl. Acid. Res.* 27:244-247]을 참조한다. 주어진 폴리펩타이드 또는 단백질에는 제한된 폴딩 수가 존재하고, 일단 임계적 수의 구조가 분해되면 구조적 예측이 훨씬 더 정확해질 수 있는 것으로 시사되었다(문헌[Brenner *et al.*, 1997, *Curr. Op. Struct. Biol.* 7:369-376]).

[0216] 2차 구조를 예측하는 추가의 방법에는 "스레딩(threading)"(문헌[Jones, 1997, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:377-87]; 문헌[Sippl *et al.*, 1996, *Structure* 4:15-19]), "프로파일 분석"(문헌[Bowie *et al.*, 1991, *Science* 253:164-170]; 문헌[Gribskov *et al.*, 1990, *Meth. Enzym.* 183:146-159]; 문헌[Gribskov *et al.*, 1987, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84:4355-4358]), 및 "진화적 연계(evolutionary linkage)"(상기 문헌[Holm, (1999)], 및 상기 문헌[Brenner, (1997)] 참조)가 포함된다. 특정 구현예에서, 항체의 변이체에는 글리코실화 변이체가 포함되며, 여기서 글리코실화 부위의 수 및/또는 유형은 모 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 비교하여 변경되었다. 특정 구현예에서, 변이체는 천연 단백질보다 많거나 적은 수의 *N*-연결 글리코실화 부위를 포함한다. 대안적으로, 치환에 의한 그러한 서열의 제거는 기존의 *N*-연결 탄수화물 사슬을 제거한다. *N*-연결 탄수화물 사슬의 재배열이 또한 제공되며, 여기서 하나 이상의 *N*-연결 글리코실화 부위(전형적으로 자연 발생적인 부위)가 제거되고, 하나 이상의 새로운 *N*-연결 부위가 생성된다. 추가의 바람직한 항체 변이체는 시스테인 변이체를 포함하며, 여기서 하나 이상의 시스테인 잔기는 모 아미노산 서열과 비교하여 그로부터 결실되거나 또 다른 아미노산(예를 들어, 세린)으로 치환된다. 시스테인 변이체는 항체가 불용성 봉입체(inclusion body)의 단리 이후와 같이 생물학적 활성 입체형태로 다시 폴딩되어야 하는 경우에 유용할 수 있다. 시스테인 변이체는 일반적으로 천연 단백질보다 적은 시스테인 잔기를 가지며, 쌍을 이루지 않은 시스테인으로 인한 상호 작용을 최소화하기 위해 전형적으로 짝수를 갖는다.

- [0217] 원하는 아미노산 치환은 (보존적이든지 또는 비보존적이든지 간에) 그러한 치환이 요망되는 시점에서 당업자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 아미노산 치환은 인간 GIPR에 대한 항체의 중요한 잔기를 확인하거나, 본원에 기재된 인간 GIPR에 대한 항체의 친화도를 증가 또는 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0218] 특정 구현예에 따르면, 바람직한 아미노산 치환은 (1) 단백질 분해에 대한 감수성을 감소시키고/시키거나, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고/시키거나, (3) 단백질 복합체를 형성하기 위한 결합 친화도를 변경하고/하거나, (4) 결합 친화도를 변경하고/하거나, (5) 그러한 폴리펩타이드에 다른 물리 화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변경하는 치환이다. 특정 구현예에 따르면, 단일 또는 다중 아미노산 치환(특정 구현예에서, 보존적 아미노산 치환)은 자연 발생적 서열(특정 구현예에서, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 외부에 있는 폴리펩타이드의 일부)에서 이루어질 수 있다. 특정 구현예에서, 보존적 아미노산 치환은 전형적으로 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변경시킬 수 없다(예를 들어, 대체 아미노산은 모 서열에 존재하는 나선을 파괴하지 않거나, 모 서열을 특성화하는 다른 유형의 2차 구조를 붕괴시키지 않아야 함). 당업계에서 인식되는 폴리펩타이드 2차 및 3차 구조의 예는 문헌[Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984))]; 문헌[Introduction to Protein Structure (Branden and Tooze, Eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991))]; 및 문헌[Thornton *et al.*, 1991, *Nature* 354:105]에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.
- [0219] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는 중합체, 지질 또는 다른 모이어티와 화학적으로 결합될 수 있다.
- [0220] 항원 결합체는 생체 적합성 프레임워크 구조 내로 통합된 본원에 기재된 CDR 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 생체 적합성 프레임워크 구조는, 국부화된 표면 영역에서 항원에 결합하는 하나 이상의 아미노산 서열(예를 들어, CDR, 가변 영역 등)을 제시할 수 있는, 입체 형태적으로 안정한 구조적 지지체, 또는 프레임워크, 또는 스캐폴드를 형성하기에 충분한 폴리펩타이드 또는 이의 일부를 포함한다. 그러한 구조는 자연 발생적 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 "폴드(fold)"(구조적 모티프)일 수 있거나, 자연 발생적 폴리펩타이드 또는 폴드와 비교해 아미노산의 첨가, 결실 또는 치환과 같은 하나 이상의 변형을 가질 수 있다. 이러한 스캐폴드는 인간, 기타 포유 동물, 기타 척추 동물, 무척추 동물, 식물, 박테리아 또는 바이러스와 같은 임의의 종(또는 하나 초과 종)의 폴리펩타이드로부터 유래될 수 있다.
- [0221] 전형적으로, 생체 적합성 프레임워크 구조는 면역글로불린 도메인이 아닌 단백질 스캐폴드 또는 골격을 기반으로 한다. 예를 들어, 피브로넥틴, 안키린(ankyrin), 리포칼린(lipocalin), 네오킴아노스테인(neocarzinostatin), 시토크롬 b, CP1 징크 핑거(zinc finger), PST1, 코일드 코일(coiled coil), LACI-D1, Z 도메인 및 텐다미스타트(tendamistat) 도메인을 기반으로 하는 것이 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Nygren and Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology* 7:463-469] 참조).
- [0222] 추가로, 당업자는 적합한 결합체가 본원에 구체적으로 개시된 바와 같은 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 중 하나 이상과 같은 이러한 항체의 일부를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 중쇄 CDR1, CDR2, CDR3, 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3의 영역 중 적어도 하나는, 항체가 치환되지 않은 CDR의 결합 특이성을 유지하는 한, 적어도 하나의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 항체의 비-CDR 부분은 비-단백질 분자일 수 있으며, 여기서 결합체는 인간 GIPR로의 본원에 개시된 항체의 결합을 교차 차단하고/하거나, 수용체를 통한 GIP 신호전달 활성을 억제한다. 항체의 비-CDR 부분은, 항체가 경쟁 결합 검정에서 인간 GIPR 펩타이드에 대해 항체 L2H2/L6H5 중 적어도 하나에 의해 나타난 것과 유사한 결합 패턴을 나타내고/나타내거나, GIP의 활성을 중화시키는 비-단백질 분자일 수 있다. 항체의 비-CDR 부분은 아미노산으로 구성될 수 있으며, 여기서 항체는 재조합 결합 단백질 또는 합성 펩타이드이고, 재조합 결합 단백질은 인간 GIPR로의 본원에 개시된 항체의 결합을 교차 차단하고/하거나 시험관내 또는 생체내에서 GIP의 활성을 중화시킨다. 항체의 비-CDR 부분은 아미노산으로 구성될 수 있으며, 여기서 항체는 재조합 항체이고, 재조합 항체는 경쟁 결합 검정에서 인간 GIPR 펩타이드에 대해 항체 L2H2/L6H5 중 적어도 하나에 의해 나타난 것과 유사한 결합 패턴을 나타내고/나타내거나, GIP의 활성을 중화시킨다.
- [0223] GIPR 항체와 GLP-1 또는 역 GLP-1의 융합 단백질
- [0224] 일 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 GLP-1 단편 또는 역 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며, 여기서 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단에 연결하거나, 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단에 연결한다.

- [0225] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복실 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결한다.
- [0226] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 역 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단에 연결한다.
- [0227] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복실 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결한다.
- [0228] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 1개, 2개, 3개 또는 4개의 역 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단에 연결한다.
- [0229] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 2개의 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복실 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단과 연결한다.
- [0230] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR에 특이적으로 결합하는 항체와 2개의 역 GLP-1 단편을 포함하는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체 경쇄 또는 중쇄의 카르복시 말단에 연결한다.
- [0231] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR 항체와 2개의 GLP-1 단편을 포함하는 GLP-1 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복실 말단을 GIPR 항체 경쇄의 아미노 말단과 연결하거나(N'-GLP-1-Linker-R-C'); GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체 중쇄의 아미노 말단에 연결하고(N'-GLP-1-Linker-R-C'); 여기서, N'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단을 나타내고, C'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 카르복시 말단을 나타내고, GLP-1은 GLP-1 단편을 나타내고, R은 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열을 나타내고, Linker는 펩타이드 링커 서열을 나타낸다.
- [0232] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 GIPR 항체와 2개의 역 GLP-1 단편을 포함하는 GLP-1 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체 경쇄의 카르복시 말단에 연결하거나(N'-R- Linker-역 GLP-1-C'); 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 역 GLP-1 단편의 아미노 말단을 GIPR 항체 중쇄의 카르복시 말단에 연결하고(N'-R-Linker-역 GLP-1-C'); 여기서 N'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단을 나타내고, C'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 카르복시 말단을 나타내고, 역 GLP-1은 역 GLP-1 단편을 나타내고, R은 GIPR 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열을 나타내고, Linker는 펩타이드 링커 서열을 나타낸다.
- [0233] 추가 구현예에서, 본원에서는 GIPR 항체와 2개의 GLP-1 단편을 포함하는 GLP-1 융합 단백질이 제공되며; 융합 단백질은 펩타이드 링커 서열(Linker)을 통해 GLP-1 단편의 카르복시 말단을 GIPR 항체 경쇄의 아미노 말단에 연결하고(N'-GLP-1-Linker-R-C'); 여기서, N'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 아미노 말단을 나타내고, C'는 융합 단백질 폴리펩타이드 사슬의 카르복시 말단을 나타내고, GLP-1은 GLP-1 단편을 나타내고, R은 GIPR 항체 경쇄의 아미노산 서열을 나타내고, Linker는 펩타이드 링커 서열을 나타낸다.
- [0234] 일 구현예에서, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질에서, GLP-1 단편은 하기 아미노산 서열 중 하나로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 108, 및 SEQ ID NO: 109. 일 구현예에서, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질에서, 역 GLP-1 단편은 하기 아미노산 서열 중 하나로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, 및 SEQ ID NO: 123.
- [0235] 일 구현예에 있어서, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질에서, 펩타이드 링커(Linker) 서열은 독립적으로 1개 내지 200개의 아미노산 잔기, 2개 내지 100개의 아미노산 잔기, 5개 내지 50개의 아미노산 잔기, 6개 내지 25개 아미노산 잔기, 또는 10개 내지 20개 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0236] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질에서, 펩타이드 링커(Linker) 서열은 하기 아미노산 서열로부터 독립적으로 선택된다: SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 111, 및 SEQ ID NO: 112.
- [0237] 핵산

- [0238] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 핵산은, 예를 들어, 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 전부 또는 일부, 예를 들어, 본 발명의 항체의 하나의 사슬 또는 두 사슬 모두, 또는 그의 단편, 유도체, 뮤테인, 또는 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드; 하이브리드화 프로브로 사용하기에 충분한 폴리뉴클레오타이드; 폴리펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 확인하거나, 분석하거나, 돌연변이시키거나, 증폭시키기 위한 PCR 프라이머 또는 시퀀싱 프라이머; 폴리뉴클레오타이드의 발현을 억제하기 위한 안티-센스 핵산, 및 전술한 것의 상보적 서열을 포함한다. 핵산은 임의의 길이일 수 있다. 이는, 예를 들어, 뉴클레오타이드 길이가 5개 이상, 10개 이상, 15개 이상, 20개 이상, 25개 이상, 30개 이상, 35개 이상, 40개 이상, 45개 이상, 50개 이상, 75개 이상, 100개 이상, 125개 이상, 150개 이상, 175개 이상, 200개 이상, 250개 이상, 300개 이상, 350개 이상, 400개 이상, 450개 이상, 500개 이상, 750개 이상, 1,000개 이상, 1,500개 이상, 3,000개 이상, 5,000개 이상일 수 있고/있거나, 하나 이상의 추가 서열, 예를 들어 조절 서열을 포함할 수 있고/있거나, 더 큰 핵산, 예를 들어, 벡터의 일부일 수 있다. 핵산은 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있으며, RNA 및/또는 DNA 뉴클레오타이드, 및 그의 인공 변이체(예를 들어, 펩타이드 핵산)를 포함할 수 있다.
- [0239] 항체 폴리펩타이드(예를 들어, 중쇄 또는 경쇄, 오로지 가변 도메인, 또는 전장)를 인코딩하는 핵산은 GIPR 항원으로 번역화된 마우스의 B-세포로부터 단리될 수 있다. 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 핵산은 중합효소 연쇄 반응(PCR)과 같은 통상적인 절차에 의해 단리될 수 있다.
- [0240] 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 인코딩하는 핵산 서열은 위에 제시되어 있다. 당업자는 유전자 코드의 축퇴성으로 인해 본원에 개시된 폴리펩타이드 서열 각각이 다수의 다른 핵산 서열에 의해 인코딩된다는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 본원에 제공된 각각의 항체 또는 GLP-1 융합 단백질을 인코딩하는 각각의 축퇴성 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.
- [0241] 본 발명은 특정 하이브리드화 조건 하에서 다른 핵산(예를 들어, L2H2/L6H5 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산)에 하이브리드화되는 핵산을 추가로 제공한다. 핵산을 하이브리드화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6]을 참조한다. 본원에 정의되는 바와 같이, 예를 들어, 적당히 엄격한 하이브리드화 조건은 5x 염화나트륨/시트르산나트륨(SSC), 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA(pH 8.0)를 함유하는 예비 세척 용액, 약 50% 포름아미드의 하이브리드화 완충액, 6xSSC, 및 55℃의 하이브리드화 온도(또는 42℃의 하이브리드화 온도와 함께 약 50% 포름아미드를 함유하는 용액과 같은 다른 유사한 하이브리드화 용액), 및 0.5xSSC, 0.1% SDS 중에서의 60℃의 세척 조건을 사용한다. 엄격한 하이브리드화 조건은 45℃에서 6xSSC 중에서 하이브리드화한 후, 68℃에서 0.1xSSC, 0.2% SDS 중에서 1회 이상 세척하는 것이다. 더욱이, 당업자는, 서로 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산들이 전형적으로 서로 하이브리드화된 상태로 유지되도록 하이브리드화의 엄격성을 증가시키거나 감소시키기 위해 하이브리드화 및/또는 세척 조건을 조작할 수 있다. 하이브리드화 조건의 선택에 영향을 미치는 기본적인 파라미터 및 적합한 조건을 고안하기 위한 지침은, 예를 들어 Sambrook, Fritsch, 및 Maniatis의 문헌[1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11]; 및 문헌[Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel *et al.*, Eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4]에 제시되어 있으며, 예를 들어, DNA의 길이 및/또는 염기 조성에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 돌연변이에 의해 핵산 내로 변경이 도입될 수 있으며, 이에 의해 그것이 인코딩하는 폴리펩타이드(예를 들어, 항체)의 아미노산 서열의 변경이 야기된다. 돌연변이는 당업계에 알려진 임의의 기법을 이용하여 도입될 수 있다. 일 구현예에서, 하나 이상의 특정 아미노산 잔기는, 예를 들어, 부위-지정 돌연변이 유발 프로토콜을 이용하여 변경된다. 또 다른 구현예에서, 하나 이상의 무작위로 선택된 잔기는, 예를 들어, 무작위 돌연변이유발 프로토콜을 이용하여 변경된다. 어떻게 변경이 이루어지더라도, 돌연변이 폴리펩타이드가 발현되어 원하는 특성에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0242] 돌연변이는, 핵산이 인코딩하는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 유의하게 변경하지 않으면서 핵산 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 비필수 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환을 가져오는 뉴클레오타이드 치환이 야기될 수 있다. 일 구현예에서, L1 내지 L11 및 H1 내지 H9, 또는 GLP-1 융합 단백질, 또는 그의 단편, 변이체, 또는 유도체에 대해 본원에 제공된 뉴클레오타이드 서열은, 이것이 2개 이상의 상이한 아미노산 잔기를 지닌 서열을 생성하기 위해 아미노산 잔기의 하나 이상의 결실 또는 치환을 포함하는 L1 내지 L11 및 H1 내지 H9에 대해 본원에 제공된 아미노산 서열을 인코딩하도록 돌연변이된다. 또 다른 구현예에서, 돌연변이유발은, 2개 이상의 상이한 아미노산 잔기를 갖는 서열을 생성하기 위해 L1 내지 L11 및 H1 내지 H9 또는 GLP-1 융합 단백질에 대해 본원에 제시된 하나 이상의 아미노산 잔기에 인접하게 아미노산을 삽입한다. 대안적으로, 하나 이상의 돌연변이는

핵산이 인코딩하는 폴리펩타이드의 생물학적 활성(예를 들어, GIPR로의 결합)을 선택적으로 변경시키는 핵산 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 생물학적 활성을 양적으로 또는 질적으로 변경시킬 수 있다. 양적 변경의 예에는 활성의 증가, 감소 또는 제거가 포함된다. 질적 변경의 예에는 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 항원 특이성의 변경이 포함된다.

[0243] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 핵산 서열의 검출을 위한 프라이머 또는 하이브리드화 프로브로서 사용하기에 적합한 핵산 분자를 제공한다. 본 발명의 핵산 분자는 오로지 본 발명의 전장 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 일부, 예를 들어 프로브 또는 프라이머로서 사용될 수 있는 단편 또는 본 발명의 폴리펩타이드의 활성 부분(예를 들어, GIPR 결합 부분)을 인코딩하는 단편을 포함할 수 있다.

[0244] 본 발명의 핵산의 서열을 기반으로 하는 프로브는 핵산 또는 유사한 핵산, 예를 들어, 본 발명의 폴리펩타이드를 인코딩하는 전사체를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 프로브는 표지 그룹, 예를 들어, 방사성 동위원소, 형광 화합물, 효소, 또는 효소 보조인자를 포함할 수 있다. 그러한 프로브는 폴리펩타이드를 발현하는 세포를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0245] 또 다른 양태에서, 본원에 제공된 벡터는 본 발명의 폴리펩타이드 또는 그의 일부를 인코딩하는 핵산을 포함한다. 벡터의 예에는 플라스미드, 바이러스 벡터, 비-에피솜 포유 동물 벡터 및 발현 벡터, 예를 들어, 재조합 발현 벡터가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다.

[0246] 본원에 제공된 재조합 발현 벡터는 본 발명의 핵산을 숙주 세포에서의 핵산의 발현에 적합한 형태로 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 발현에 사용될 숙주 세포에 기초하여 선택되는 하나 이상의 조절 서열을 포함하며, 이는 발현될 핵산 서열에 작동적으로 연결된다. 조절 서열에는 많은 유형의 숙주 세포에서 뉴클레오타이드 서열의 구성적 발현을 지시하는 조절 서열(예를 들어, SV40 초기 유전자 인핸서, Rous 육종 바이러스 프로모터 및 사이토메갈로바이러스 프로모터), 특정 숙주 세포에서만 뉴클레오타이드 서열의 발현을 지시하는 조절 서열(예를 들어, 조직-특이적 조절 서열(문헌[Voss *et al.*, 1986, *Trends Biochem. Sci.* 11:287], 문헌[Maniatis *et al.*, 1987, *Science* 236:1237]을 참조하며, 이들 개시 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)), 및 특정 처리 또는 조건에 반응하여 뉴클레오타이드 서열의 유도성 발현을 지시하는 조절 서열(예를 들어, 포유 동물 세포 내의 메탈로티오네인 프로모터 및 원핵 및 진핵 시스템 둘 모두에서의 tet-반응성 및/또는 스트렙토마이신 반응성 프로모터(동일 문헌 참조))이 포함된다. 발현 벡터의 설계는 형질전환될 숙주 세포의 선택, 원하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다. 본 발명의 발현 벡터는 숙주 세포 내로 도입됨으로써 본원에 기재된 바와 같은 핵산에 의해 인코딩되는 융합 단백질 또는 펩타이드를 포함하는 단백질 또는 펩타이드를 생산할 수 있다.

[0247] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 재조합 발현 벡터가 도입된 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 임의의 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 원핵 숙주 세포는 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어 이. 콜라이 또는 바실러스(*bacillus*)를 포함한다. 고등 진핵 세포에는 곤충 세포, 효모 세포, 및 포유 동물 기원의 확립된 세포주가 포함된다. 적합한 포유 동물 숙주 세포주의 예에는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이의 유도체, 예컨대 Veggie CHO 및 무혈청 배지에서 성장하는 관련 세포주(문헌[Rasmussen *et al.*, 1998, *Cytotechnology* 28:31] 참조) 또는 DHFR이 결핍된 CHO 균주 DXB-11(문헌[Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20] 참조)이 포함된다. 추가의 CHO 세포주에는 CHO-K1(ATCC#CCL-61), EM9(ATCC# CRL-1861), 및 W20(ATCC# CRL-1862)가 포함된다. 추가의 숙주 세포에는 원숭이 신장 세포의 COS-7 계열(ATCC# CRL-1651)(문헌[Gluzman *et al.*, 1981, *Cell* 23:175] 참조), L 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL-163), AM-1/D 세포(미국 특허 제6210924호에 기재되어 있음), HeLa 세포, BHK(ATCC CRL-10) 세포주, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1로부터 유래된 CV1/EBNA 세포주(ATCC CCL-70)(문헌[McMahan *et al.*, 1991, *EMBO J.* 10:2821]참조), 인간 배아 신장 세포, 예컨대 293, 293 EBNA 또는 MSR 293, 인간 표피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 이배체 세포, 1차 조직의 시험관내 배양물로부터 유래된 세포 스트레인(strain), 일차 외식편(primary explant), HL-60, U937, HaK 또는 Jurkat 세포가 포함된다. 박테리아, 진균, 효모, 및 포유 동물 세포 숙주와 함께 사용하기에 적절한 클로닝 및 발현 벡터는 Pouwels 등의 문헌[Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985]에 기재되어 있다.

[0248] 벡터 DNA는 통상적인 형질전환 또는 트랜스펙션 기법을 통해 원핵 또는 진핵 세포 내로 도입될 수 있다. 포유 동물 세포의 안정적인 트랜스펙션을 위해, 사용되는 발현 벡터 및 트랜스펙션 기법에 따라 세포의 작은 분획만이 외래 DNA를 그의 게놈 내로 통합할 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 통합체(integrant)를 확인하고 선택하기 위해, (예를 들어, 항생제 내성에 대한) 선택 가능 마커를 인코딩하는 유전자가 일반적으로 관심 유전자와

함께 숙주 세포 내로 도입된다. 바람직한 선택 가능 마커에는 G418, 하이그로마이신 및 메토포렉세이트와 같은 약물에 대한 내성을 부여하는 마커가 포함된다. 도입된 핵산으로 안정하게 트랜스펙션된 세포는 여러 방법들 중에서 특히 약물 선택에 의해 확인될 수 있다(예를 들어, 선택 가능 마커 유전자가 통합된 세포는 생존하는 반면, 다른 세포는 사멸할 것임).

[0249] 형질전환된 세포는 폴리펩타이드의 발현을 촉진하는 조건 하에서 배양될 수 있고, 폴리펩타이드는 통상적인 단백질 정제 절차에 의해 회수된다. 그러한 정제 절차 중 하나가 하기 실시예에 설명되어 있다. 본원에서 사용하기 위해 고려되는 폴리펩타이드에는 내인성 오염 물질이 실질적으로 없는 실질적으로 균질한 재조합 포유 동물 GIPR 항체 또는 GLP-1 융합 단백질 폴리펩타이드가 포함된다.

[0250] GIPR 항체의 활성

[0251] GIPR 항체의 활성은 GIPR에 특이적으로 결합하고, GIP 신호전달을 억제하거나 차단한 후, 예를 들어 비만, T2DM 및/또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료함에 있어서 치료적 생물학적 효과를 나타내는 본원에 제공된 항체의 효과를 지칭한다. "GIP 신호전달의 생물학적 활성을 감소시키는" 또는 "GIP 신호전달의 생물학적 활성을 억제하거나 차단하는"이라는 용어는 생체내에서의 GIPR로의 결합에 의한 GIP에 대한 다운스트림 세포 반응을 억제하거나 차단하는 데 있어서 GIPR 항체 또는 이와 GLP-1의 융합 단백질의 효과를 지칭한다. 이러한 반응에는 인슐린 분비자극(insulinotropic) 효과, 지방 축적 촉진, 및 지방분해 억제가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 마우스 항체 또는 인간화 항체는 인간 GIPR에 특이적으로 결합한다. 그러한 항체는 GIP 신호전달을 감소시키거나 중화시키는 길항 항체 또는 중화 항체를 포함한다.

[0252] 일 구현예에서, 인간 GIPR에 결합하는 본원에 제공된 항체의 K_d 는 대략 0.01 nM 내지 1000 nM, 0.1 nM 내지 500 nM, 0.5 nM 내지 200 nM, 1 nM 내지 200 nM, 또는 10 nM 내지 100 nM 범위이다. 또 다른 구현예에서, GIPR에 결합하는 본원에 제공된 항체의 K_d 는 대략 1 nM 내지 200 nM이다. 또 다른 구현예에서, GIPR에 결합하는 본원에 제공된 항체의 K_d 는 대략 1 nM 내지 100 nM이다. 또 다른 구현예에서, GIPR에 결합하는 본원에 제공된 항체의 K_d 는 대략 1 nM, 2 nM, 5 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 또는 100 nM이다.

[0253] 일 구현예에서, GIP 신호전달을 길항하는 데 있어서 본원에 제공된 항체의 IC_{50} 은 대략 0.01 nM 내지 500 nM, 0.1 nM 내지 200 nM, 0.5 nM 내지 200 nM, 1 nM 내지 200 nM, 또는 10 nM 내지 100 nM 범위이다. 또 다른 구현예에서, GIP 신호전달을 길항하는 데 있어서 본원에 제공된 항체의 IC_{50} 은 대략 1 nM 내지 200 nM이다. 또 다른 구현예에서, GIP 신호전달을 길항하는 데 있어서 본원에 제공된 항체의 IC_{50} 은 대략 10 nM 내지 100 nM이다. 또 다른 구현예에서, GIP 신호전달을 길항하는 데 있어서 본원에 제공된 항체의 IC_{50} 은 대략 1 nM, 2 nM, 5 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 또는 100 nM이다.

[0254] 일 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 하나 이상의 하기 특성과 함께 GIPR에 특이적으로 결합한다:

[0255] a. GIPR에 결합하는 데 있어서 기준 항체와 실질적으로 유사한 K_d 를 제공하는 특성;

[0256] b. GIP에 의해 활성화된 GIPR을 길항하는 데 있어서 기준 항체와 실질적으로 유사한 IC_{50} 을 제공하는 특성; 및

[0257] c. 인간 GIPR에 대해 기준 항체와 상호 경쟁 결합하는 특성.

[0258] 또 다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 항체는 하기 특성들 중 하나 이상을 갖는 항체이다:

[0259] a. GIPR에 결합하는 데 있어서 기준 항체와 동일하거나 더 양호한 K_d 를 제공하는 특성;

[0260] b. GIP에 의해 활성화된 GIPR을 길항하는 데 있어서 기준 GIPR 항체와 동일하거나 더 양호한 IC_{50} 을 제공하는 특성; 및

[0261] c. 인간 GIPR에 대해 기준 항체와 교차 경쟁 결합하는 특성.

[0262] 일 구현예에서, 기준 항체는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 SEQ ID NO: 66과 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 SEQ ID NO: 76의 조합을 포함한다.

[0263] 일 구현예에서, 기준 항체는 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열인 SEQ ID NO: 68 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열인 SEQ ID NO: 77의 조합을 포함한다.

- [0264] 또 다른 구현예에서, 기준 항체는 모노클로날 항체 L2H2, L6H5, 또는 L10H8이다.
- [0265] 본원에 사용되는 바와 같이, "실질적으로 유사한"이란 용어는 기준 항체의 IC₅₀ 또는 K_d에 필적하거나 그의 대략 200%, 180%, 160%, 150%, 140%, 120%, 110%, 100%, 99%, 98%, 97%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 또는 50%임을 의미한다. 일 구현예에서, 기준 항체는, 예를 들어, 중쇄 SEQ ID NO: 76과 경쇄 SEQ ID NO: 66의 조합을 포함하는 항체이다. 또 다른 구현예에서, 기준 항체는 GIPR 항체인 L2H2, L6H5, 또는 L10H8을 포함한다.
- [0266] GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 생물학적 활성
- [0267] GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 생물학적 활성은 GLP-1의 생물학적 활성 및 GIPR 항체의 활성을 포함한다. GIPR 항체의 활성은 위에서 설명한 바와 같다. "GLP-1 생물학적 활성"은, 생체내에서 GLP-1 수용체와 결합하여 이를 활성화시키고 세포 신호전달 반응을 유발하며, 치료 효과, 예컨대 비만, 제2형 당뇨병, 또는 비알코올성 지방간염에 대한 치료 효과를 나타내는, GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 생물학적 활성을 지칭한다. 신호전달 반응은 인슐린 분비 증가, 글루카곤 분비 억제, 식욕 억제, 체중 감소, 포만감 유도, 아포토시스 억제, 췌장 β 세포 증식 유도, 및 췌장 β 세포 분화를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. GLP-1 및 GIPR 항체의 생물학적 활성이 조합되면, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질은 GLP-1R 및 GIPR과 관련된 다양한 질병 및 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 융합 단백질은 GLP-1R 및/또는 GIPR에 작용함으로써 생물학적 효과를 발휘하므로, 본원에 제공된 GLP-1 융합 단백질 치료는 "GLP-1R 신호전달의 증가" 또는 "GIPR 신호전달의 감소"로부터 혜택을 받을 질병 또는 증상을 갖는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 대상체는 비-인슐린-의존성 당뇨병, 인슐린-의존성 당뇨병, 뇌졸중(GLP-1R, WO 00/16797 참조), 심근 경색(GLP-1R, WO 98/08531 참조), 비만(GLP-1R, WO 98/19698 참조; GIPR, 문헌[Furija *et al.*, 2008, *PLoS ONE* 3:e3163]; US 2017/0275370 A1 참조), 수술 후 이화작용 변화(GLP-1R, US 6,006,753 참조), 기능성 소화불량 및 과민성 대장 증후군(GLP-1R, WO99/64060 참조), 간 지방증(GIPR, US 2017/0275370A1 참조), 비알코올성 지방간 질병(GLP-1R, 문헌[Debra *et al.*, 2016, *Hepatobiliary Surg Nutr* 5: 515-518] 참조; GIPR, US 2017/0275370 A1 참조), 비알코올성 지방간염(GLP-1, 문헌[Armstrong *et al.*, 2013, *BMJ Open* 3:e003995] 참조; GIPR, US 2017/0275370 A1 참조)을 포함하여 "GLP-1R 자극 치료법이 필요한" 또는 "GIPR 자극을 감소시킬 필요가 있는" 대상체로 지칭되며, 또한 비-인슐린-의존성 당뇨병(WO 00/07617 참조)이 발생할 위험이 있는 대상체, 내당능 장애 또는 공복 혈당 장애가 있는 대상체, 체중이 정상 신장 및 체중보다 약 25% 더 나가는 대상체, 및 부분 췌장 절제술을 받은 대상체를 포함한다.
- [0268] 일 구현예에서, GIPR 항체 또는 이와 GLP-1의 융합 단백질의 생물학적 활성 변화는 시험관내에서 GIPR을 억제하는 데 있어서 GIPR 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 기능을 정량화하는 직접 cAMP 검정을 이용하여 검출된다.
- [0269] 약학 조성물
- [0270] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에 제공된 GIPR 항체 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0271] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에 제공된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0272] 본원에 사용되는 바와 같은 "담체"라는 용어는 사용되는 투여량 및 농도에서 세포 또는 포유 동물을 그에 노출시켜도 무해한 담체, 약학적 부형제, 또는 안정화제를 포함한다.
- [0273] 치료 방법
- [0274] 일 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 제2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0275] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0276] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간 질병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0277] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간염을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.

다.

- [0278] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비알코올성 지방간염을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0279] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 제2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0280] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 제2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0281] 또 다른 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0282] 추가 구현예에서, 본원에서는 치료적 유효 투여량의 본원에 제공된 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질, 또는 그의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만을 치료하거나, 예방하거나, 개선하는 방법이 제공된다.
- [0283] 본원에 제공된 임의의 용도에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 정맥 주사 또는 피하 주사용이다.
- [0284] 본원에 사용되는 바와 같이, "대상체"라는 용어는 인간을 포함하는 포유 동물을 지칭하며, "환자"라는 용어와 상호 교환적으로 사용된다.
- [0285] "치료"라는 용어는 장애의 적어도 하나의 증상 또는 다른 양상의 완화 또는 예방, 또는 질병 중증도의 감소를 포함한다. 본원에 제공된 GIPR 항체 또는 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질은 효과적인 치료제가 되도록 완전한 치유를 제공하거나 질병의 모든 증상 또는 징후를 근절시킬 필요가 없다. 관련 분야에서 인정되는 바와 같이, 치료제는 주어진 질병 상태의 중증도를 감소시킬 수 있지만, 질병의 모든 징후를 제거해야만 효과적인 것은 아니다. 유사하게, 예방제는 질환의 발병을 완전히 예방해야만 효과적인 것은 아니다. (예를 들어, 질병의 증상의 수 또는 중증도를 감소시키거나, 또 다른 치료의 효과를 증가시키거나, 또 다른 유익한 효과를 생성함으로써) 단순히 질병의 영향을 감소시키거나 대상체에서 질병이 발생하거나 악화될 가능성을 줄이는 것으로 충분하다. 본 발명의 일 구현예는 특정 장애의 중증도를 반영하는 지표의 기준선에 비해 지속적인 개선을 유도하기에 충분한 양으로 그리고 충분한 시간 동안, 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0286] GIPR 항체 또는 GIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 약학 조성물은 비경구 투여, 국소 투여, 또는 흡입에 의한 투여를 포함하지만 이로 한정되지 않는 임의의 적합한 기법에 의해 투여될 수 있다. 주사되는 경우, 약학 조성물은, 예를 들어, 관절내, 정맥내, 근육내, 병변내, 복강내 또는 피하 경로를 통해, 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 경피 투여 및 임플란트(implant)의 지속적인 방출과 같은, 질병 또는 손상 부위에서의 국부화된 투여가 고려된다. 흡입에 의한 전달은, 예를 들어, 비강 또는 경구 흡입, 분무기의 사용, 에어로졸 형태의 항체의 흡입 등을 포함한다. 다른 대안에는 환제, 시럽, 또는 로젠지(lozenge)를 포함하는 경구 제제가 포함된다.
- [0287] 유리하게는, 본원에 제공된 GIPR 항체 또는 GLP-1의 융합 단백질은 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 하나 이상의 추가 성분을 포함하는 조성물로 투여된다. 조성물은 하기에 기재된 바와 같은 하나 이상의 생리학적 활성제를 추가로 포함한다. 많은 특정 구현예에서, 조성물은 본원에 제공된 하나 이상의 항체 (예를 들어, 뮤린 항체 또는 인간화 항체) 또는 GLP-1 융합 단백질 외에도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 생리학적 활성제를 포함한다.
- [0288] 일 구현예에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 뮤린 항체 또는 인간화 항체 또는 GLP-1 융합 단백질을, 적합한 pH의 항체에 적합한 완충액, 아스코르브산과 같은 산화방지제, 저분자량 폴리펩타이드(예컨대 10개 미만의 아미노산을 갖는 폴리펩타이드), 단백질, 아미노산, 탄수화물, 예컨대 텍스트린, 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 글루타티온, 안정화제, 및 부형제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질과 함께 포함한다. 적절한 산업 표준에 따라, 보존제가 또한 첨가될 수 있다. 조성물은 적절한 부형제 용액을 희석제로 사용하여 동결 건조물(lyophilizate)로서 제형화될 수 있다. 적합한 성분은 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이다. 약학 제형에 사용될 수 있는 성분의 추가 예는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed. (1980) and 20th Ed. (2000)]에 제시되어 있다. 의사가 사용하기 위한 Mack Publishing Company 키트가 제공되며, 이는 본

발명의 하나 이상의 항체 또는 GLP-1 융합 단백질 및 본원에 논의된 임의의 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 라벨 또는 기타 설명서를 포함한다. 일 구현예에서, 키트는 하나 이상의 인간 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 멸균 제제를 포함하며, 이는 상기 개시된 바와 같은 조성물의 형태일 수 있고, 하나 이상의 바이알 내에 있을 수 있다.

[0289] 투여량 및 투여 빈도는 투여 경로, 사용되는 특정 항체 또는 GLP-1 융합 단백질, 치료될 질병의 특성 및 중증도, 질환이 급성 또는 만성인지 여부, 및 대상체의 크기 및 전반적인 상태와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 적절한 투여량은 해당 분야에 알려진 절차, 예를 들어, 용량 상승 연구를 수반할 수 있는 임상 시험에서 알려진 절차에 의해 결정될 수 있다.

[0290] 본원에 제공된 항체 또는 GLP-1 융합 단백질은, 예를 들어, 1회 또는 1회 초과, 예를 들어 일정 기간에 걸쳐 규칙적인 간격으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 무린 항체 또는 인간화 항체 또는 GLP-1 융합 단백질은 적어도 1 개월 또는 그보다 긴 기간에 걸쳐, 예를 들어, 1개월, 2개월, 또는 3개월 동안 또는 심지어 무기한의 기간 동안 1회 투여된다. 만성 질환을 치료하기 위해, 장기간 치료가 일반적으로 가장 효과적이다. 그러나, 급성 질환을 치료하기 위해, 더 짧은 기간, 예를 들어, 1주 내지 6주의 기간 동안의 투여가 충분할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 환자가 선택된 지표 또는 지표들에 대해 기준선에 비해 의학적으로 관련된 정도의 개선을 나타낼 때까지 투여된다.

[0291] 본원에 제공된 치료 요법의 예는 제2형 당뇨병, 비만, 또는 비알코올성 지방간염에 의해 유발된 증상을 치료하기 위해 1주 또는 그보다 긴 기간당 1회로, 적절한 용량의 항체 또는 GLP-1 융합 단백질의 피하 주사가 포함된다. 항체 또는 GLP-1 융합 단백질은 원하는 결과가 달성될 때까지, 예를 들어, 환자의 증상이 가라앉을 때까지 매주 또는 매월 투여될 수 있다. 필요한 경우 치료가 재개될 수 있거나, 대안적으로 유지 용량이 주어질 수 있다.

[0292] 임의의 압력 변화를 검출하기 위해, 항체 또는 GLP-1 융합 단백질, 예컨대 인간 항체 또는 GLP-1 융합 단백질을 이용한 치료 전, 치료 동안, 및/또는 치료 후에 환자의 혈당 농도 및 체중이 모니터링될 수 있다. 특정 질환의 경우, 혈당 변화는 질병 진행과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 혈당 농도는 알려진 기법을 이용하여 결정할 수 있다.

[0293] 본원의 방법 및 조성물의 특정 구현예는, 예를 들어, 본원에 제공된 항체 또는 GLP-1 융합 단백질 및 하나 이상의 GIP 길항제, 2개 이상의 항체 또는 GLP-1 융합 단백질, 또는 본원에 제공된 항체 또는 GLP-1 융합 단백질 및 하나 이상의 다른 GLP 길항제의 사용을 수반한다. 추가 구현예에서, 항체 또는 GLP-1 융합 단백질은 단독으로 투여되거나, 환자에게 고통스러운 증상을 치료하기 위해 사용되는 다른 제제와 조합되어 투여된다. 이러한 제제의 예에는 단백질 및 비-단백질 약물이 포함된다. 여러 약물이 조합되어 투여될 때, 투여량은 당업계에 잘 알려진 바에 따라 조정되어야 한다. "병용 투여" 또는 병용 치료법은 동시 투여로 한정되지 않고, 환자로의 적어도 하나의 다른 치료제의 투여를 수반하는 투여 과정 동안 항원 및 단백질이 적어도 1회 투여되는 치료 요법을 또한 포함한다.

[0294] 한편, 본원에서는 제2형 당뇨병, 비만 및 비알코올성 지방간염 및 관련 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 방법으로서, 상기 질병의 관련 질병의 치료를 위해 본원에 제공된 항체 또는 GLP-1 융합 단백질과 약학적으로 허용되는 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 약학적 제조 방법은 상기 설명된 바와 같다.

[0295] 본원에서는 인간 GIPR에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 GLP-1 융합 단백질과 관련된 조성물, 키트, 및 방법이 추가로 제공된다. 핵산 분자 및 그의 유도체 및 단편이 또한 제공되며, 이는 GIPR에 결합하는 폴리펩타이드의 전부 또는 일부를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, GIPR 항체, 항체 단편, 항체 유도체, 또는 GLP-1 융합 단백질의 전부 또는 일부를 인코딩하는 핵산을 포함한다. 본원에서는 그러한 핵산을 함유하는 벡터 및 플라스미드, 및 그러한 핵산 및/또는 벡터 및 플라스미드를 함유하는 세포 및 세포주가 추가로 제공된다. 본원에 제공된 방법은, 예를 들어, 인간 GIPR에 결합하는 항체 또는 GLP-1 융합 단백질을 제조하거나, 확인하거나, 단리하는 방법, 항체 또는 GLP-1 융합 단백질이 GIPR에 결합하는지 여부를 결정하는 방법, 및 GIPR에 결합하는 항체 또는 GLP-1 융합 단백질을 동물 모델에 투여하는 방법을 포함한다.

[0296] 본원에 설명된 기술적 해결수단은 하기 실시예에 의해 추가로 이해될 것이다.

[0297] 명시되지 않는 경우, 본원에 기재된 출발 물질 및 장비는 상업적으로 이용 가능하거나, 당업계에서 일반적으로 사용되는 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 하기 실시예의 방법은 모두 당업계의 통상적인 방법이다.

[0298] 1: 면역화를 위한 항원의 준비

[0299] CHO-DHFR⁻ 세포를 6-웰 플레이트에 시딩하였다. 24시간(hr) 후, hGIPR 유전자(뉴클레오타이드 서열에 대해서는 SEQ ID NO: 114를 참조하고, 아미노산 서열에 대해서는 SEQ ID NO: 113을 참조)를 함유하는 pTM15 플라스미드로 세포를 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션은 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 Lipofectamine 2000(Invitrogen)을 사용하여 수행하였다. 트랜스펙션 48시간 후, 배지를 300 µg/mL 하이그로마이신을 함유하는 완전 배지로 대체하고, 배지를 3일(d)마다 교체하였다. 약 2주 배양 동안, 안정한 클론이 관찰되었다. 분산된 세포 콜로니를 플레이트로부터 떼어내고, 100% 컨플루언스(confluence)에 도달할 때까지 계속 계대 배양하였다. 구축된 안정한 세포주는, 압력 선택 후 양성 클론을 검증하기 위해 V5 태그에 대한 모노클로날 항체(Life Technologies)를 사용하여 FACS에 의해 분석하였다. 선택된 CHO-DHFR-hGIPR 세포에서 다량의 세포-표면 hGIPR 발현이 검출되었다. 마지막으로, 3개의 안정한 높은 hGIPR 발현 세포주가 서브클로닝 및 추가 검증에 의해 확인되었다. 이들 세포주는 항체 제조를 위한 면역원을 생산하는 데 사용되었다(실시에 2 참조). 또한, 일부 구현예에서, hGIPR의 세포 외 도메인과 hIgG Fc의 융합 단백질이 항체 제조를 위한 면역원으로서 또한 사용될 수 있다. 준비 방법은 다음과 같다: hGIPR 세포의 도메인, hIgG Fc 및 펩타이드 링커(Linker)의 융합 단백질을 유전자를 pTM5 플라스미드에 서브클로닝하였다. 현탁된 HEK293 세포를 사용하여 일시적 대량 발현에 의해 세포 상청액을 생성하고, 이어서 친화도 크로마토그래피 정제에 의해 hGIPR 세포의 도메인 융합 단백질을 얻었다.

[0300] 2: 항체의 제조

[0301] hGIPR에 대한 항체는 다음 중의 임의의 것을 포함하는 면역원을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, hGIPR을 발현하는 전세포는 hGIPR에 대한 항체를 생산하기 위한 면역원으로 사용된다. 또한, 특정 구현예에서, hGIPR의 N-말단 세포 외 도메인과 hFc를 포함하는 융합 단백질은 hGIPR에 대한 항체를 생산하기 위한 면역원으로 사용된다. 면역원과 수산화알루미늄 애주버트를 혼합하고, BALB/c 마우스(6주 내지 8주)에 피하 주사하고 매주 1회 부스팅하였다. 총 6회 면역화 후, 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 채취하고, 원심 분리에 의해 혈청을 분리하고, 이어서 FACS에 의해 혈청 역가를 분석하였다. 최고 역가가 달성된 후, 마우스를 희생시키고 무균 조건 하에서 그의 비장 세포를 수거하였다. 대수 성장기의 SP2/0 세포를 수집하고, 원심 분리하고, 세포 펠릿을 무혈청 배양 배지로 재현탁시키고, 이어서 원심 분리하고, 2차로 재현탁시키고, 계수하였다. 비장 세포와 SP2/0 세포를 1:1 이상의 SP2/0 세포:비장 세포의 비로 혼합한 후, 3회의 세척-원심 분리를 수행하였다. 마지막 원심 분리로부터의 펠릿을 플리킹(flicking)한 후, 1 mL의 예비 가온된 PEG-1500를 적가하고, 1분 동안 피펫-혼합하고, 30 mL의 예비 가온된 무혈청 배지를 천천히 첨가하여 PEG 융합을 종결시켰다. 세포 펠릿을 융합 배양 배지에 재현탁시켰다. 100 µL의 비장 세포와 피더레이어(feeder layer) 세포를 96-웰 플레이트의 각 웰에 플레이트링하였다. 융합되지 않은 세포를 제거하기 위한 HAT(사르신(sarcine), 아메토프테린(amethopterin) 및 티미딘(thymidine)) 선택과 함께, 융합된 하이브리도마 세포 및 피더레이어 세포를 96-웰 플레이트에서 공동-배양하였다. 10일 후, ELISA 분석을 위해 배양 플레이트 내의 하이브리도마 세포의 상청액을 수집하였다.

[0302] 3: 항체의 ELISA 스크리닝

[0303] hGIPR 및 CHO-DHFR-블랭크 세포를 과발현하는 CHO-DHFR-hGIPR 세포를 개별적으로 96-웰 플레이트로 옮기고, 90% 컨플루언스에 도달하게 하였다. 배양 배지의 상청액을 제거하고, 부착된 세포를 PBS로 2회 세척하고, 100% 메탄올을 첨가하여 세포를 4°C에서 고정시켰다. 이어서, 100 µL의 새로 만든 0.6% H₂O₂-PBS를 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 PBS로 2회 세척하였다. (PBS에 용해된) 1% BSA 용액으로 차단한 후, 하이브리도마 상청액을 첨가하고, 4°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 수회의 세척 후, 100 µL의 희석된 염소 항-마우스 Fc-HRP 2차 항체(Sigma-Aldrich)를 각각의 웰에 첨가하고, 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 5회 세척 후, 100 µL의 TMB 발색 기질을 첨가하고, 37°C에서 15분 동안 인큐베이션하고, 이어서 50 µL의 2 M H₂SO₄를 첨가하여 반응을 종결시킨 후, 450 nm에서 판독하였다. 또한, 특정 구현예에서, hGIPR의 N-말단 세포 외 도메인과 hFc의 융합 단백질이 코팅 항원으로 사용된다. (PBS에 용해된) 1% BSA로 차단한 후, 하이브리도마 세포의 상청액을 첨가하고, 4°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 후속 단계들은 항-hGIPR 모노클로날 항체를 스크리닝하는 상기 ELISA 방법과 동일하다. 양성 대조군은 면역화된 마우스의 혈청이고; 음성 대조군은 세포 배양 배지이다. ELISA에 의한 예비 스크리닝 후, hGIPR 항체를 분비하는 여러 양성 하이브리도마 세포주를 얻었다. hGIPR 항체를 분비하는 이들 하이브리도마 세포주를 선택하고, 제한 희석에 의해 서브클로닝하였다. 마지막으로, 양성 하이브리도마 세포의 상청액을 FACS 분석에 의해 검증하였다(실시에 10 참조).

[0304] 4: 항체 유전자의 클로닝 및 서브클로닝

- [0305] 항체를 분비하는 하이브리도마 세포를 수집하였다. QIAGEN mRNA 추출 키트의 제조업체 프로토콜에 따라 하이브리도마 mRNA를 추출하였다. 이어서, 추출된 mRNA를 cDNA로 역전사시켰다. 역전사 프라이머는 뮤린 경쇄 및 중쇄 불변 영역에 대한 특정 프라이머였으며, 구체적으로 중쇄 역전사 프라이머는 (5'-TTTGGGGAAGATGAAGAC-3')였고, 경쇄 역전사 프라이머는 (5'-TTAAGCTCTCCCTGTTGAA-3') 및 (5'-TTAAGCTCATTCCTGTTGAA-3')였다. RT-PCR 반응 조건은 다음과 같았다: 25℃에서 5분, 50℃에서 60분, 및 70℃에서 15분. 역전사된 cDNA를 500 μL까지 0.1 mM TE로 희석하고, 한외 여과 원심 분리 튜브(Amicon Ultra-0.5)에 첨가하고, 2,000 g에서 10분 동안 원심 분리하였다. 여액을 제거하고, 500 μL의 0.1 mM TE를 첨가하고, 2,000 g에서 10분 동안 원심 분리하였다. 여액을 제거하고, 제조 튜브를 새로운 원심 분리 튜브에 대해 전도된 상태로 배치하고, 2,000 g에서 10분 동안 원심 분리하여 정제된 cDNA를 얻었다. 정제된 cDNA(10 μL)를 주형으로 취한 후, 4 μL의 5x 테일링 완충액(tailing buffer)(Promega), 4 μL의 dATP(1 mM) 및 10 U의 말단 전이효소(Promega)를 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 37℃에서 5분 동안 인큐베이션하고, 이어서 65℃에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 폴리 A 테일 cDNA를 주형으로 사용하고 PCR을 수행하여 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 유전자를 증폭시켰다. 업스트림 프라이머는 모두 올리고 dT였으며, 중쇄 다운스트림 프라이머는 (5'-TGGACAGGGATCCAGAGTTC-3') 및 (5'-TGGACAGGCTCCATAGTTC-3')였고, 경쇄 다운스트림 프라이머는 (5'-ACTCGTCCTGGTCAACGTG-3')였다. PCR 반응 조건은 다음과 같았다: 95℃에서 5분; 95℃에서 30초, 56℃에서 30초, 72℃에서 1분, 40 사이클; 및 72℃에서 7분. 시퀀싱을 위해 PCR 생성물을 PMD 18-T 벡터(Takara Bio)에 연결하였다. PCR 프라이머는 항체의 DNA 서열을 기반으로 설계하였고, 그에 따라 완전한 경쇄, 중쇄 신호 펩타이드 및 가변 도메인 및 마우스 IgG1 불변 영역을 발현 벡터 pTM5에 리게이션하였다.
- [0306] 5: 항체 인간화 및 최적화
- [0307] 우선, 인간화를 위한 마우스 항체 가변 영역 서열과 상동성인 인간 항체의 생식 계열 유전자 서열(Ig Germline Gene 서열)을 찾기 위해 마우스 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 서열을 NCBI 온라인 항체 가변 영역 서열 정렬 도구(Ig Blast)를 사용한 검색에서 입력으로 사용하였고, CDR 서열을 제외한 가장 높은 상동성을 갖는 인간 유전자 서열을 인간화 항체 가변 영역 서열을 얻기 위한 CDR 이식용 주형으로 사용하였다. 인간화 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역 유전자를 합성하고, 인간 IgG2 또는 IgG4 불변 영역 서열과 조합하여 전장 재조합 인간화 항체 서열을 얻었다. 재조합 항체를 실시예 8에 따라 발현시켰고, GIPR에 대한 그의 친화도를 실시예 10에 기술된 바와 같이 FACS에 의해 분석하여 최상의 친화도를 갖는 항체를 선택하였다. 인간화 항체의 가변 영역 서열을 부위-지정 돌연변이유발에 의해 조작하여 GIPR에 대한 친화도를 추가로 개선하였다.
- [0308] 6: 인간화 hGIPR 항체의 유전자의 서브클로닝
- [0309] 최적화된 인간화 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자 서열을 아웃소싱(outsourcing)에 의해 합성하였다. 그 과정에서, 2개의 제한 부위인 5'-말단의 NheI와 3'-말단의 SalI가 중쇄 가변 영역 서열에 도입되었다. 완전한 중쇄 가변 영역은 pTM5의 발현 벡터에서 중쇄 불변 영역과 리게이션되었다. 유사하게, 5' 말단에 NheI를 그리고 3'-말단에 BsiwI를 도입함으로써, 경쇄 가변 영역이 pTM5의 발현 벡터에서 경쇄 불변 영역과 리게이션되었다.
- [0310] 7: 인간화 hGIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 작제
- [0311] 최적화된 인간화 항체를 경쇄의 N-말단 또는 C-말단을 통해 GLP-1 또는 이의 유도체 서열과 융합시켜 GLP-1 융합 단백질을 형성하였으며, 두 서열은 가교인 펩타이드 링커 서열(Linker)에 의해 연결되었다. 신호 펩타이드-GLP-1-Linker의 뉴클레오타이드 서열은 Genscript Biotechnology Co., Ltd.에 의해 합성되었다. 합성 유전자를 주형으로 사용하여, "신호 펩타이드-GLP1-Linker" 부분의 서열을 PCR을 사용하여 증폭시켰다. 또한, 인간화 항체의 뉴클레오타이드 서열을 주형으로 사용하여, 융합 단백질 서열의 항체의 서열을 증폭시켰다. 이어서, 오버랩핑(overlapping) PCR을 통해, 융합 단백질의 핵산 서열의 "신호 펩타이드-GLP-1-펩타이드 링커" 부분을 항체 부분과 연결하고, 2개의 제한 효소 부위 NheI 및 NotI를 프라이머의 양 단부에 도입함으로써 완전한 융합 단백질 서열과 발현 벡터 pTM5가 함께 연결되었다.
- [0312] 8: hGIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 일시적 발현
- [0313] HEK293 또는 CHO 현탁 세포(5×10^5 /mL)를 진탕(shaker) 플라스크에 접종하였다. 37℃에서 24시간 동안의 회전 후, 세포 밀도는 1×10^6 /mL에 도달하였고, 세포를 트랜스펙션에 사용하였다. 폴리에틸렌이민(PEI)을 트랜스펙션 시약으로 사용하고, 이를 DNA와 혼합하였다. PEI/DNA의 혼합물을 15분의 인큐베이션 후에 세포 배양물에 첨가하였다. PEI/DNA의 혼합물을 첨가한 후, 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 24시간 동안 연속 배양하였다. 이어서, 발현

을 위한 보충물로서 트립톤(tryptone)을 세포 배양물에 첨가하였다. 마지막으로, 단백질 발현이 완료된 후(96 시간을 초과함), 항체 정제를 위해 세포 상청액을 수집하였다.

[0314]

9: hGIPR 항체와 GLP-1의 융합 단백질의 정제 및 분리

[0315]

원심 분리(8000 rpm) 후 배양물로부터 세포 및 세포 파편을 제거하고, 0.22 μm 필터를 통해 상청액을 여과하였다. 정화된 상청액을 정제에 사용하였다. 정제 과정은 크로마토그래프를 통해 완료하였다. 상청액은 먼저 단백질 A/G 친화도 컬럼을 통해 흐르고, 그 동안 그 안의 항체는 A/G 단백질에 결합되어 컬럼에 남게 된다. 이어서, 낮은 pH(3.0 이하)의 용리 완충액을 사용하여 크로마토그래피 컬럼으로부터 항체를 용리시켰다. 낮은 pH의 용리액을 1 M Tris-HCl로 즉시 중화시켰다. 이어서, 정제된 항체를 PBS 또는 다른 완충 시스템에 대해 투석하였다.

[0316]

10: 기능성 hGIPR 항체의 결합 활성을 검증하기 위한 FACS

[0317]

10 mM EDTA를 함유하는 PBS를 사용하여 CHO-DHFR-hGIPR 세포를 떼어내고, 튜브당 10^5 개의 세포를 1.5 mL EP 튜브에 분배하고, 원심 분리 후 상청액을 제거하였다. 음성 대조군 샘플을 로딩 완충액(PBS, 2% FBS)으로 재현탁시켰다. 양성 대조군의 경우, 특정 농도의 200 μL GIPR 항체 용액을 세포에 첨가하고, 실온에서 인큐베이션하였고; 인큐베이션 후, 세포를 1500 rpm에서 원심 분리하여 상청액을 제거하고, FACS 로딩 완충액으로 세척하고, 다시 원심 분리하였다. FITC 표지된 염소 항-마우스 형광 항체 또는 PE 표지된 염소 항-인간 형광 항체를 1:50의 희석률로 첨가(200 μL /웰)하며 세포를 재현탁시키고, 암소에서 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 원심 분리 후 상청액을 제거하고, 세포를 FACS 로딩 완충액으로 세척하고, 다시 원심 분리하고, FACS 분석을 위해 로딩 완충액으로 재현탁시켰다. 재조합 항-hGIPR 기능성 항체는 GIPR-발현 CHO-DHFR-GIPR 세포에 특이적으로 결합한다. 도 1에 도시된 실험 결과에서, 회색 피크와 점선 피크는 음성 대조군이었고; 1 μM 의 항체 L10H8에 상응하는 실선 피크는 L10H8 및 CHO-DHFR-GIPR의 특이적 결합을 증명하는 유의한 우측 이동을 보여준다.

[0318]

11: GIPR의 시험관내 길항 활성에 대한 hGIPR 항체 또는 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 cAMP 검정 시험

[0319]

인간 GIPR을 안정적으로 발현하는 CHO-DHFR 세포를 웰당 30,000개의 세포로 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에 밤새 두었다. 다음날, 상청액을 제거하고, 45 μL /웰의 연속 희석된 항체 또는 하이브리도마 상청액을 첨가하였다. 세포를 실온에서 30분 동안 정치시키고, 이어서 GIP 펩타이드(Phoenix Pharmaceuticals, 50 pM)를 45 μL /웰로 첨가하였다. 이어서, 96-웰 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에 30분간 넣어 두고, 10 μL /웰의 10% Triton X-100을 첨가하여 실온에서 세포를 용해시키고, 용해물을 피펫으로 균일하게 혼합하였다. 실험에서 생산된 cAMP를 검출하기 위해 cAMP 키트(CisBio)를 사용하였다. 상기 10 μL /웰의 세포 용해물을 흰색 384-웰 플레이트로 옮기고, 5 μL /웰의 1:20으로 희석된 cAMP-d2를 첨가하고, 마지막으로 5 μL /웰의 1:20으로 희석된 Anti-cAMP-Eu3±크립테이트(cryptate)를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광 665 nm/620 nm 신호 비를 Envision 2103 마이크로플레이트 판독기에서 판독하고, 이어서 Prism5.0을 사용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다. 도 2는 L7H6이 IC₅₀ = 7.6 nM로 GIPR을 길항함을 도시한다. 도 3은 GLP-1-Linker-L7H6이 IC₅₀ = 14.9 nM로 GIPR을 길항함을 도시한다.

[0320]

12: GLP-1R의 시험관내 활성화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 리포터 유전자 검정 시험

[0321]

hGLP1R 및 CRE-루시퍼라제를 동시-발현하는 CHO-DHFR- 세포를 웰당 20000개의 세포로 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음날, 배양 상청액을 제거하였다. 세포를 무혈청 배지로 2회 세척하고, 잔류 액체를 또한 제거하였다. 이어서, 연속 희석된 항체 또는 GLP-1을 함유하는 100 μL 의 무혈청 배지를 첨가하고, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션한다. 자극 후, 100 μL 의 Bright Glo 화학발광 기질(Promega)을 첨가하였다. 마지막으로, 세포 용해물을 흰색 96-웰 플레이트로 옮기고, 상대 광도(luminous intensity)를 SpectraMax L 마이크로플레이트 판독기(Molecular Devices)에 기록하였다. 도 4는 GLP-1-Linker-L7H6이 EC₅₀ = 0.04 nM로 hGLP-1R을 활성화함을 도시한다.

[0322]

13: 고지방 식이 유도된 C57BL/6 비만 마우스에서의 hGIPR 항체의 생체내 효능 연구

[0323]

60% 고지방 식이 유도된 C57BL/6 마우스 비만 모델(DIO 마우스)을 확립하였다. 마우스를 구입하여 1주일 동안 정상 식이를 먹인 후, 정상 대조 그룹으로서 일정한 수의 마우스를 무작위로 선택하여 보통의 마우스 식이를 제공하고, 나머지 동물에게는 고지방 식이를 제공하였다. 모든 동물에게 8주 동안 지속적으로 먹이를 주고, 체중과 음식 섭취량을 매주 1회 평가하였다. 그 후, 고지방 식이를 제공받은 마우스를 체중에 따라 L10H8 그룹(10 mg/kg)과 모델 그룹으로 무작위로 나누었다. 약물을 6주 동안 2일마다 피하 주사하였다. 정상 대조 그룹에게는

투여하지 않았고, 모델 그룹에게는 동일한 양의 블랭크 제형이 주어졌다. 실험 기간 동안 체중, 음식 섭취량 및 행동 관찰 데이터를 수집하였다. 실험 마지막 날, 12시간 금식(물에 대한 접근은 자유로움) 후, 동물의 안와 혈액을 수집하여 혈청을 분리하고, 이어서 안락사시키고, 간을 해부하여 칭량하고, 간 형태를 관찰하였다. 혈청에서 ALT, AST, GLU, TC 및 TG를 시험하고, 간에서 TG를 시험하였다(도 5 및 표 3의 결과 참조).

[표 3]

약물 투여 후 각각의 그룹의 생화학적 시험 결과

분석물	정상 그룹	L10H8 그룹	모델 그룹
ALT (IU/L)	37.88 ± 5.08**	92.08 ± 30.05**	158.37 ± 40.50
AST (IU/L)	136.20 ± 24.21**	157.20 ± 27.09	184.82 ± 35.49
GLU (mmol/L)	8.38 ± 1.15**	11.67 ± 2.04	10.91 ± 1.87
TC (mmol/L)	3.29 ± 0.25**	6.30 ± 0.31	6.62 ± 1.00
TG (mmol/L)	0.99 ± 0.07**	1.41 ± 0.13*	1.21 ± 0.11
간 TG (mmol/L)	26.83 ± 16.96**	88.23 ± 9.61*	159.08 ± 67.87
간 지수 (g/100g)	3.65 ± 0.23	3.76 ± 0.44*	4.56 ± 1.28

주: 모델 그룹과 비교한 평균 ± SEM, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: 간 지수 = 간 중량/체중 * 100.

6주의 L10H8 투여 후, L10H8 그룹의 체중 증가는 모델 그룹보다 단지 약간 낮았지만, 간 중량은 모델 그룹보다 유의하게 낮았으며 정상 대조 그룹에 가까웠다. L10H8 그룹의 간 TG는 모델 그룹보다 유의하게 낮았고, 혈청 TG는 모델 그룹보다 유의하게 높았다. 이러한 결과는 L10H8이 간 지방의 흡수 및 축적을 유의하게 둔화시킴을 보여준다. 도 5는 각 그룹의 체중 변화 백분율을 도시한다. 표 3은 6주 동안 L10H8 항체를 제공한 후 각각의 그룹에서의 간 분석 데이터를 요약한 것이다.

14. GLP-1R의 시험관 내 활성화에 대한 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질 GLP-1-Linker-V1W5의 리포터 유전자 검정 시험

hGLP-1R-CRE-루시페라제를 동시-발현하는 CHO-DHFR- 세포를 웰 당 20000개의 세포로 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37°C에서 밤새 배양하였다. 다음날, 배양 상청액을 제거하였다. 세포를 무혈청 배지로 2회 세척하고, 잔류 액체를 또한 제거하였다. 이어서, 연속 희석된 항체 또는 GLP-1을 함유하는 100 μ L의 무혈청 배지를 첨가하고, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션한다. 자극 후, 100 μ L의 Bright Glo 화학발광 기질(Promega)을 첨가하였다. 마지막으로, 세포 용해물을 흰색 96-웰 플레이트로 옮기고, 상대 광도를 SpectraMax L 마이크로플레이트 판독기(Molecular Devices)에 기록하였다. 도 6은 GLP-1-Linker-V1W5가 $EC_{50} = 17.40$ pM로 hGLP-1R을 활성화 화합을 도시한다.

15. GIPR의 시험관 내 길항 작용에 대한, hGIPR 항체 또는 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질 GLP-1-Linker-V1W5의 cAMP 검정 시험

인간 GIPR을 안정하게 발현하는 CHO-DHFR 세포를 웰 당 30,000개의 세포로 96-웰 세포 배양 플레이트에 시딩하고, 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에 밤새 두었다. 다음날, 상청액을 제거하고, 하이브리도마 상청액 또는 연속 희석된 항체 45 μ L/웰을 첨가하였다. 세포를 실온에서 30분 동안 정치시키고, 이어서 GIP 펩타이드(Phoenix Pharmaceuticals, 50 pM)를 45 μ L/웰로 첨가하였다. 이어서, 96-웰 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에 30분 동안 두고, 10 μ L/웰의 10% Triton X-100을 첨가하여 실온에서 세포를 용해시키고, 용해물을 피펫으로 균일하게 혼합하였다. 실험에서 생산된 cAMP를 검출하기 위해 cAMP 키트(CisBio)를 사용하였다. 상기 10 μ L/웰의 세포 용해물을 흰색 384-웰 플레이트로 옮기고, 5 μ L/웰의 1:20으로 희석된 cAMP-d2를 첨가하고, 마지막으로 5

μL /웰의 1:20으로 희석된 항-cAMP-Eu3±크립테이트를 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 시간-분해 형광 665 nm/620 nm 신호 비를 Envision 2103 마이크로플레이트 판독기에서 판독하고, 이어서 Prism5.0을 사용하여 IC_{50} 값을 계산하였다. 도 7은 GLP-1-Linker-V1W5가 $\text{IC}_{50} = 7.03 \text{ nM}$ 로 인간 GIP 수용체(hGIPR)를 길항함을 도시한다. 도 8은 GLP-1-Linker-V1W5가 $\text{IC}_{50} = 4.30 \text{ nM}$ 로 원숭이 GIP 수용체(maGIPR)를 길항함을 도시한다.

16: 사이노물구스 원숭이에서의 GIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 약동학적 연구

총 6마리의 사이노물구스 원숭이(수컷 3마리와 암컷 3마리)에게 2 mg/kg 용량으로 GLP-1/hGIPR 항체 융합 단백질을 단일 피하 주사하고, 투여 부위와 동일한 신체측 앞다리 정맥을 통해 투여 전(0분), 투여 후 2시간째, 4시간째, 8시간째, 12시간째, 24시간째, 2일째, 4일째, 6일째, 8일째, 10일째, 12일째, 18일째, 28일째에 각각 0.6 mL의 전혈 샘플을 수집하고, 자연 응고 후 얼음 상의 원심 분리 튜브에 넣고, 이어서 혈액 샘플을 원심 분리하여 혈청을 분리하고, 사용할 때까지 저온(-80°C)에서 보관하였다. 혈청 샘플에서 GLP-1/hGIPR 항체 융합 단백질의 GLP-1 부분과 hGIPR 항체 부분을 ELISA에 의해 개별적으로 정량화하고, 사이노물구스 원숭이에서의 둘 모두의 반감기를 소프트웨어 분석을 통해 결정하였다.

17: 레서스 원숭이에서의 GIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 약동학적 연구

총 9마리의 건강한 수컷 레서스 원숭이(그룹 당 3마리)에게 4mg/kg로 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질(GLP-1-Linker-V1W4, GLP-1-Linker-V1W5, 또는 GLP-1-Linker-V1W6)을 단일 피하 주사하고, 투여 전(0분), 및 투여 후 2시간째, 4시간째, 8시간째, 12시간째, 24시간째, 2일째, 4일째, 6일째, 8일째, 10일째, 12일째, 16일째, 20일째, 24일째, 30일째, 36일째, 42일째, 50일째, 60일째에 앞다리 정맥을 통해 0.6mL 전혈 샘플을 수집하고, 자연 응고 후 얼음 상에서 8 μL DDP-IV 억제제를 함유하는 원심 분리기에 넣고, 이어서 혈액 샘플을 원심 분리하여 혈청을 분리하고 사용할 때까지 저온(-80°C)에서 보관하였다. 혈청 샘플에서 GLP-1/hGIPR 항체 융합 단백질의 hGIPR 항체 부분 및 GLP-1 부분을 ELISA에 의해 개별적으로 정량화하고, 레서스 원숭이에서의 둘 모두의 반감기를 소프트웨어 분석을 통해 결정하였다.

PK 결과는 상기에 설명된 3개의 GLP-1/hGIPR 항체 융합 단백질의 항체 부분의 $T_{1/2}$ 이 각각 대략 360, 679 및 614 시간이었고, GLP-1 부분의 $T_{1/2}$ 은 각각 대략 87, 82 및 97시간이었음을 보여주었다. 상이한 그룹의 원숭이들의 PK 곡선 및 파라미터는 도 9, 도 10 및 표 4에 도시되어 있다.

[표 4]

상이한 그룹의 원숭이들의 PK 파라미터

항체 부분			GLP-1-Linker- V1W4	GLP-1-Linker- V1W5	GLP-1-Linker- V1W6
----------	--	--	-----------------------	-----------------------	-----------------------

	$T_{1/2}$	시간	360 ± 65	679 ± 87	614 ± 83
	$T_{\max}$	시간	12-48	24-96	24-48
	$C_{\max}$	ng/mL	82416 ± 11141	32270 ± 1097	49615 ± 8410
GLP-1 부분	$T_{1/2}$	시간	87 ± 0	82 ± 5	97 ± 18
	$T_{\max}$	시간	12-24	24	12-24
	$C_{\max}$	ng/mL	47634 ± 5853	41440 ± 1071	42251 ± 14729

18: 영양류에서 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 효능을 평가하기 위한 고지방 식이 유도된 비만 사이노물구스

원숭이에서의 hGIPR 항체/GLP-1 융합 단백질의 생체 내 효능 연구

- [0343] 60% 고지방 식이 유도된 비만 사이노물구스 원숭이 모델(DIO 사이노물구스 원숭이)을 확립하고, 이어서 이를 사용하여 피하 투여를 통해 GLP-1-Linker-L7H6의 생체 내 효능을 평가하였다. 고지방 식이 유도된 원숭이를 체중에 따라 무작위로 GLP-1-Linker-L7H6 (10 mg/kg) 그룹과 모델 그룹으로 나누었다. 약물을 총 8주 동안 2일마다 피하 주사하였고, 모델 그룹에게는 동일한 부피의 블랭크 제형이 주어졌다. 실험 기간 동안 체중, 음식 섭취량 및 행동 관찰 데이터를 수집하였다. 실험이 완료된 후, 동물을 안락사시키고, 간을 해부하여 칭량하고, 간 형태를 관찰하였다. 혈청에서 ALT, AST, GLU, TC 및 TG를 시험하고, 간에서 TC 및 TG를 시험하였다.
- [0344] 상기에 설명된 방법을 GLP-1-Linker-V1W5의 결정에 사용하였다. 9마리의 비만 사이노물구스 원숭이(그룹 당 3마리의 원숭이)를 제제 대조 그룹, GLP-1-Linker-V1W5 그룹 및 양성 대조 그룹(GLP-1R 항체 및 GLP-1의 융합 단백질을 사용함)으로 무작위로 나누었다. 약물을 첫 주에 1 mg/kg, 둘째 주부터 2 mg/kg으로, 총 8주 동안 주당 2회 피하 주사하였고, 제제 대조 그룹에는 동일한 부피의 블랭크 제형이 주어졌다. 연구 동안, 원숭이의 음식 섭취량(도 11), 체중 및 계산된 체중 변화(도 12 및 도 13), 행동 관찰, 혈액 일상 검사/혈액 생화학 검사 및 DEXA 검사 데이터를 수집하였으며, 이는 체간 지방 변화 및 총 지방 변화의 시간 곡선(도 14 및 도 15), 및 총 지방 변화의 비의 시간 곡선(도 16)을 포함하며; 도 17은 원숭이의 체중 1킬로그램 당 총 지방 질량의 변화의 시간 곡선을 도시하는 한편, 도 18은 원숭이의 체중 1킬로그램 당 총 제지방 조직 질량의 변화의 시간 곡선을 도시한다.
- [0345] 효능 연구는, GLP-1-Linker-V1W5가 동물의 음식 섭취를 감소시켰고, 나아가 비만 사이노물구스 원숭이의 체중을 상당히 감소시켰으며, 더욱 중요하게는 GLP-1-Linker-V1W5가, 제제 대조군 및 GLP-1R 항체와 GLP-1의 융합 단백질에 비해, 비만 사이노물구스 원숭이의 총 지방 및 체간 지방을 감소시킨 한편, 원숭이의 제지방 조직 질량은 증가시켰음을 보여주었다. 반면, 행동 관찰, 혈액 일상 검사, 및 혈액 생화학 검사 면에서 비정상인 관찰은 없었다.
- [0346] 연구가 종료되었을 때, 동물 간을 생검하고, 간 TP, TG 및 TC를 검출하였다(결과는 표 5에 나타냄). 상이한 그룹의 간 생화학 시험의 결과는 GLP-1-Linker-V1W5가 간 TC 함량을 감소시켰음을 보여주었다.
- [0347] [표 5]

[0348] 처리 후 상이한 그룹의 간 생화학 시험의 결과

생물학 파라미터	제제 대조군	GLP-1-Linker-V1W5	GMA102
TP (g/L)	5.25 ± 0.55	3.95 ± 0.65	4.60 ± 0.20
TG (mmol/L)	2.44 ± 1.01	2.11 ± 0.47	2.82 ± 1.19
TC (mmol/L)	0.83 ± 0.18	0.33 ± 0.04	1.11 ± 0.50
TG (mmol/g 단백질)	0.45 ± 0.14	0.57 ± 0.21	0.60 ± 0.23
TC (mmol/g 단백질)	0.16 ± 0.02	0.08 ± 0.00	0.24 ± 0.10

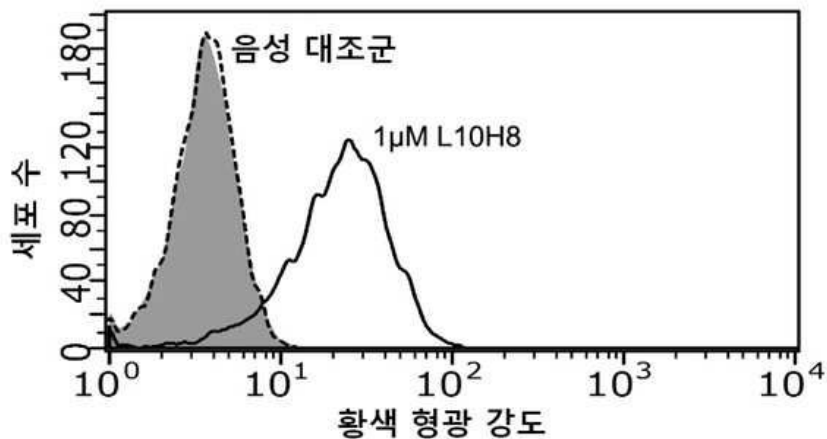
[0349]

[0350] 주: 평균 ± 표준 오차

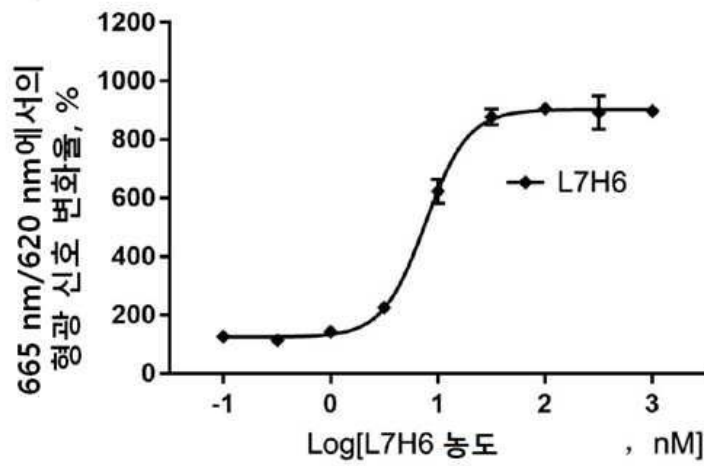
[0351] 상기 구현예는 청구된 구현예를 달성하고 사용하는 방법을 당업자에게 충분히 개시 및 설명하고자 하는 것이며, 본 개시의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다. 당업자에게 자명한 변형은 본원의 청구범위의 범주에 속한다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그들 각각이 참고문헌으로서 구체적이고 독립적으로 본원에 포함되어 있는 것처럼, 본원에 참고로 포함되었다.

도면

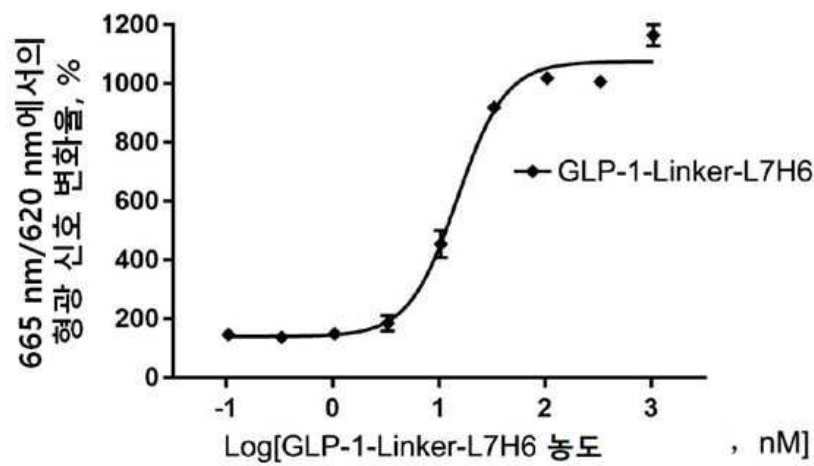
도면1



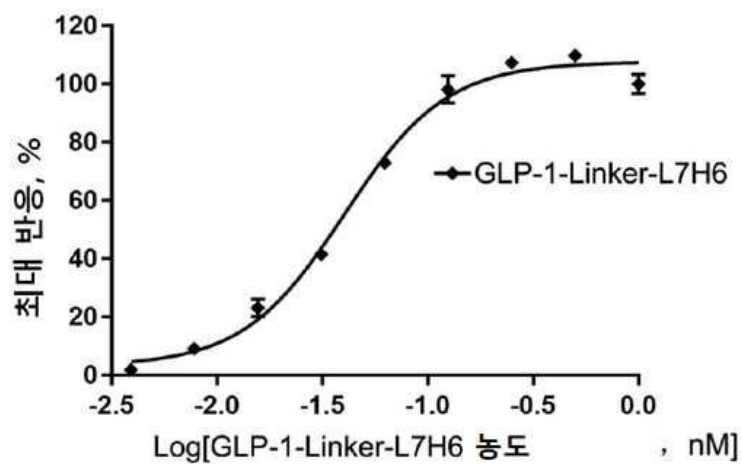
도면2



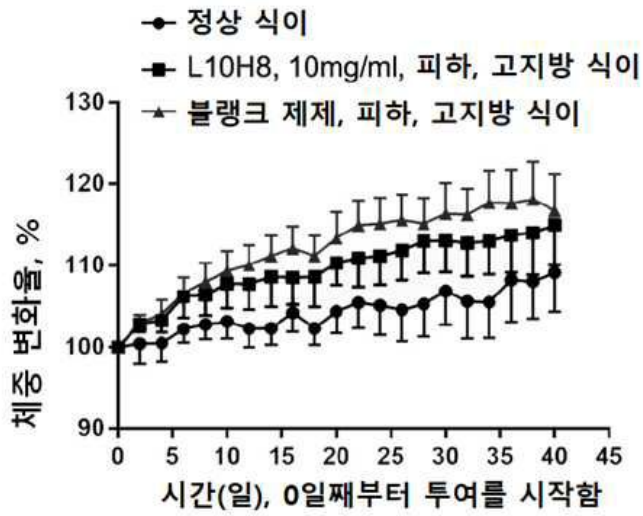
도면3



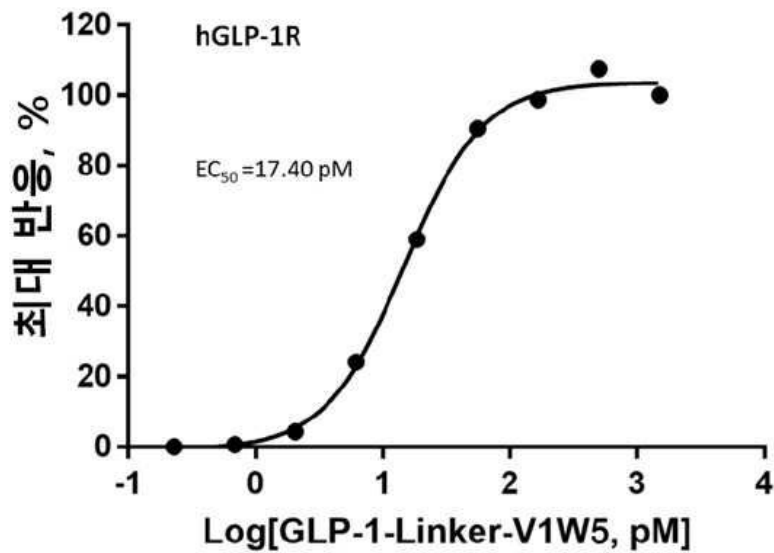
도면4



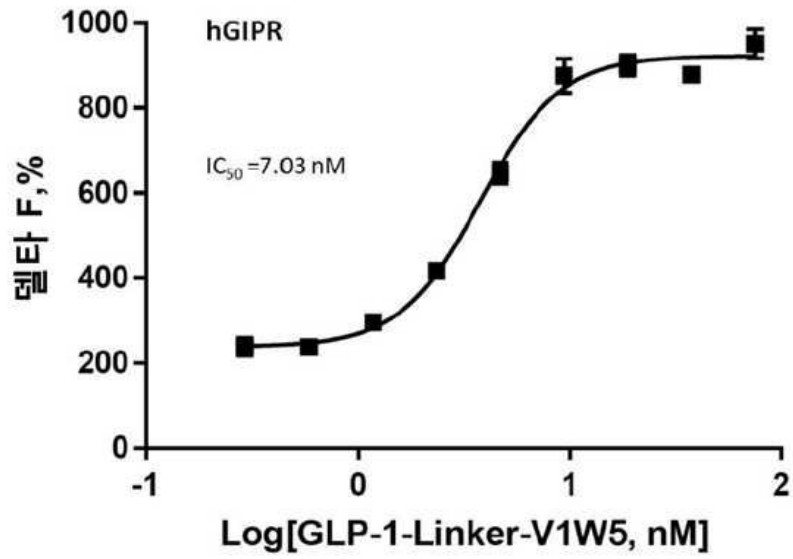
도면5



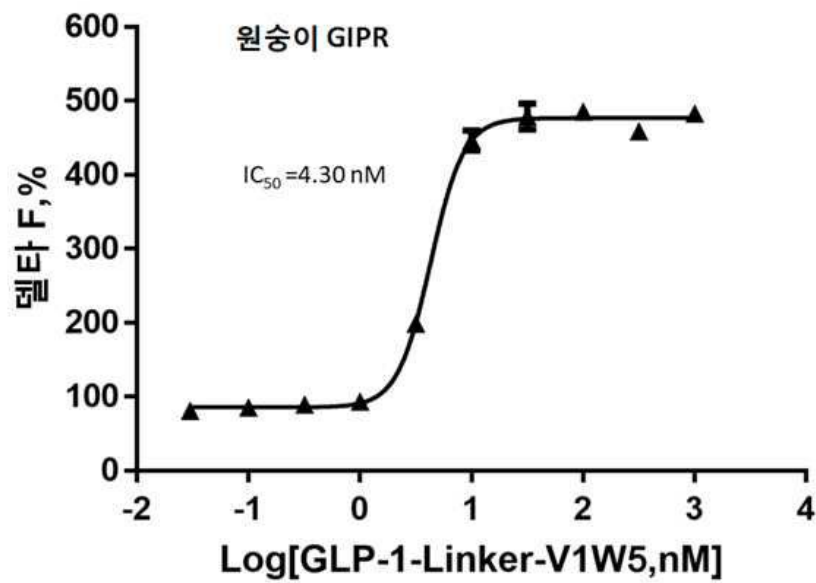
도면6



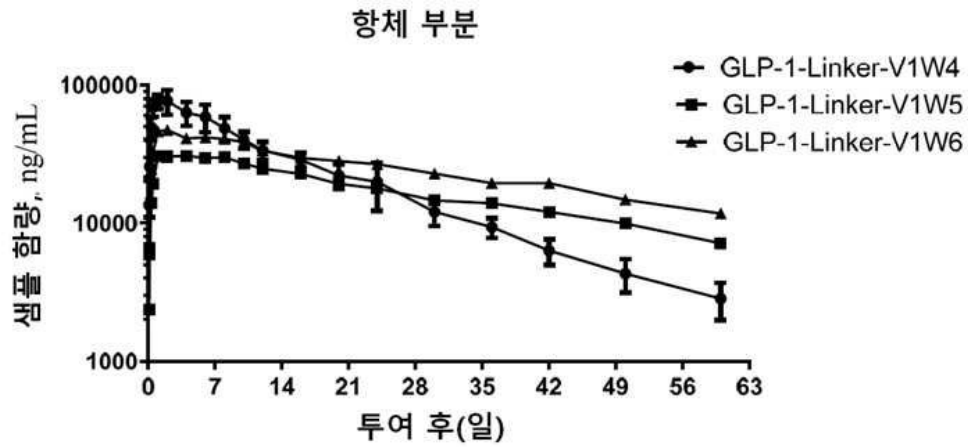
도면7



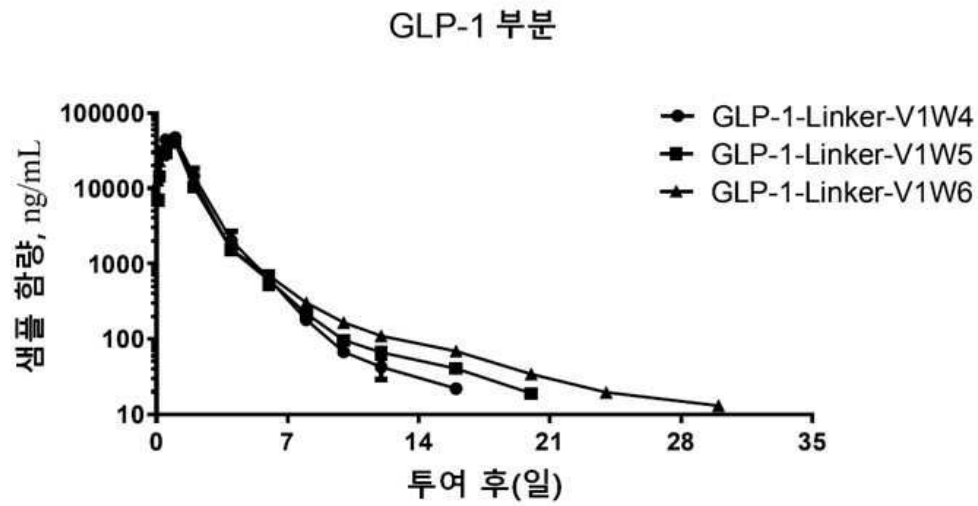
도면8



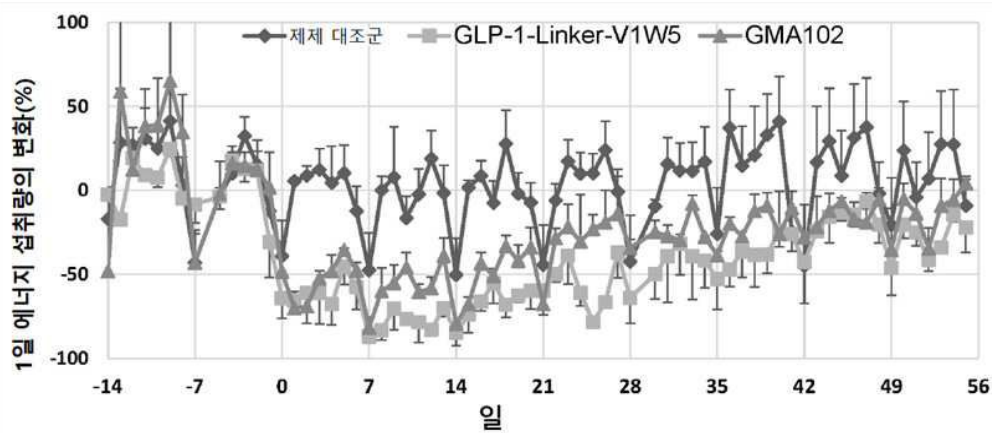
도면9



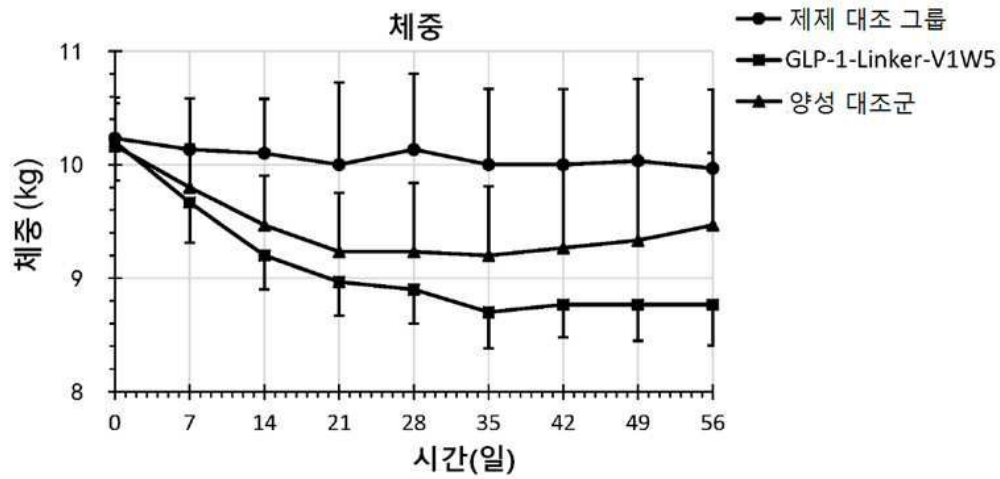
도면10



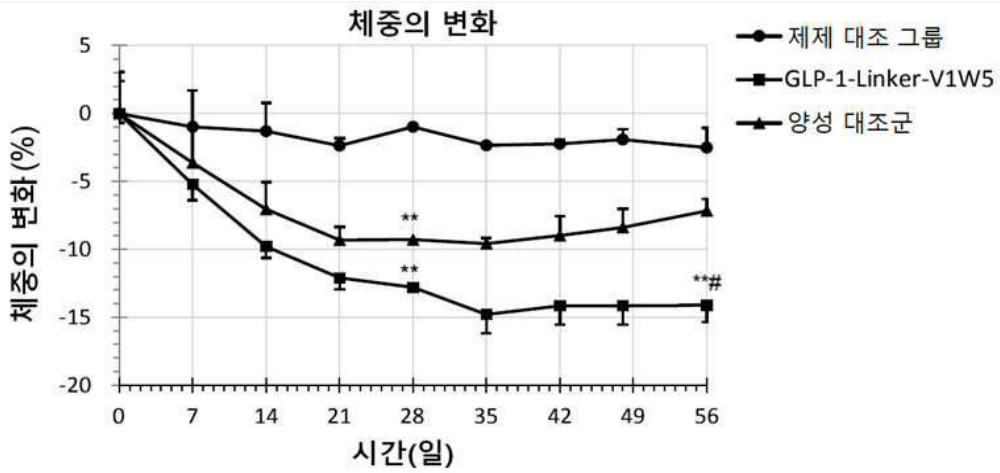
도면11



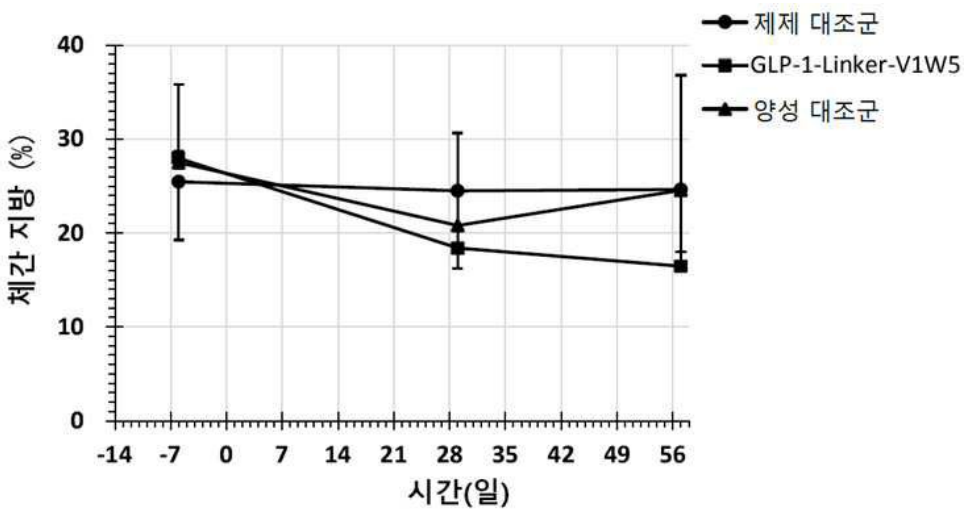
도면12



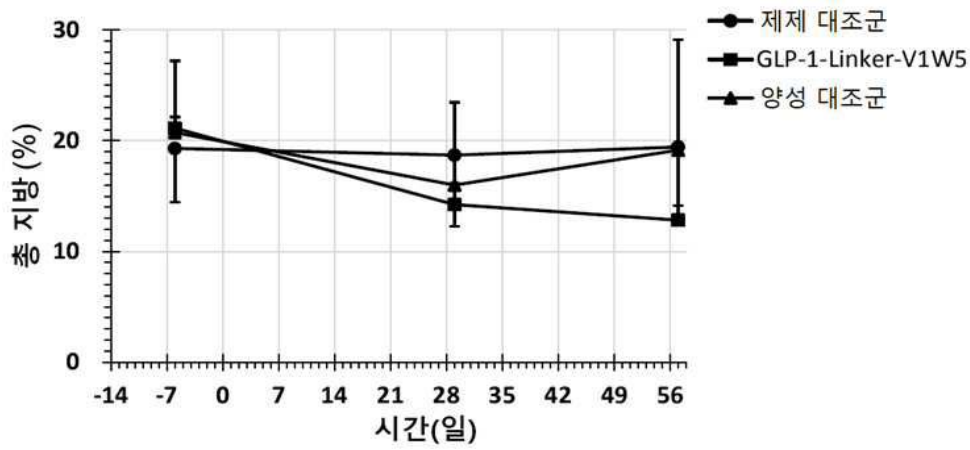
도면13



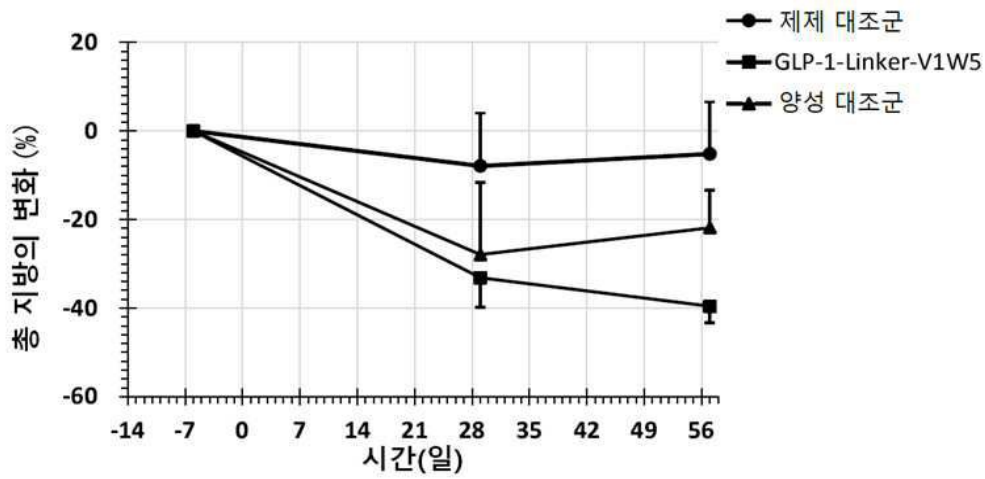
도면14



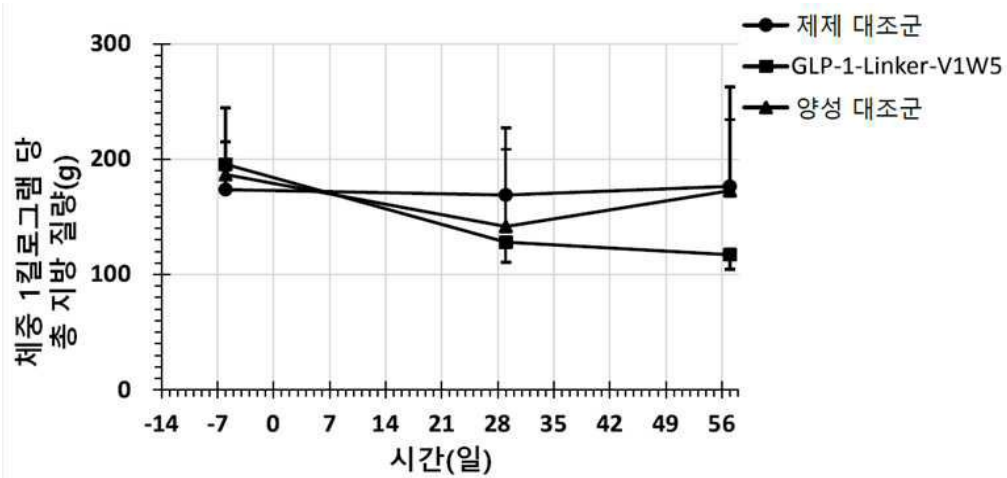
도면15



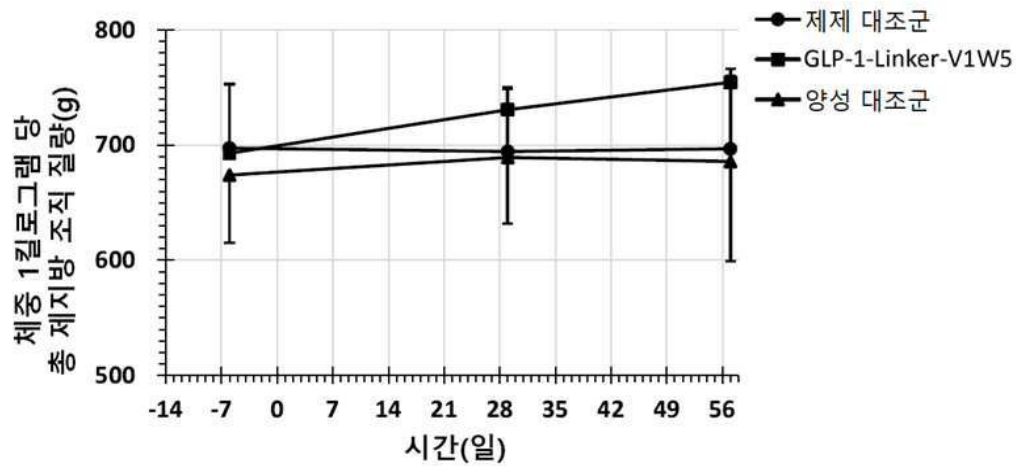
도면16



도면17



도면18



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Gmax Biopharm LLC

<120> GIPR ANTIBODY AND ITS FUSION PROTEIN WITH GLP-1, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

<130> 2019

<160> 136

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Trp Ala Tyr Ile Arg His Thr

1 5

<210> 3

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 3
 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 4
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 4
 Arg Pro Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
 1 5 10 15
 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 5
 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 6
 Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr
 1 5
 <210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 7
 Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Phe Ala
 1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Asp Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Trp Thr

1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ser Val Tyr Ser Tyr Ile His

1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Gln His Ser Trp Asp Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Mus musculus

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ala Val Tyr Ser Tyr Ile His

1 5 10 15

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Gln His Ser Phe Asp Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe Thr

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

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

1 5 10 15

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

Gly Glu Gly Gly Ser Ser Tyr Pro Ala Trp Phe Ala Phe

1 5 10

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Thr

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Asp Lys Ala Thr Arg Thr Gly Met Gly Phe Phe Tyr His Thr Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Ser Pro Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Thr Val Val Ala Thr Arg Phe Ala Tyr

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 27

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

1 5 10 15

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 28

Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 29

Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Thr Ala Thr Tyr Asn Pro Phe Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 30

Tyr Asp Tyr Asp Val Pro Arg Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 31

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus
 <400> 31
 aaggccagtc aggatgtggg tactgctgta gcc 33

<210> 32
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 32
 tgggcataca tccggcacac t 21

<210> 33
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 33
 cagcaatata gcagctatcc gtggacg 27

<210> 34
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 34
 agaccagtg aaagtgttga tagttatggc aatagtttta tgcac 45

<210> 35
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 35

cttgcatcca acctagaatc t 21

<210> 36
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 36
 cagcaaaata atgaggatcc tcggacg 27

<210> 37
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 37
 aaggcaagtg aggacatata taatcggttc gcc 33
 <210> 38
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 38
 gatgcaacca gtttggaac t 21
 <210> 39
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 39
 caacagtatt ggagtattcc gtggacg 27
 <210> 40
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 40
 agggccagcc aaagtgtcaa tacatctgtc tatagttata tacac 45
 <210> 41
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 41
 tatgcatcca acctagaatc t 21
 <210> 42
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 42

caacacagtt gggattttcc ttacacg

27

<210> 43

<211> 45

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 43

agagccagcc agtccgtgaa cacagccgtg tactcttata tccac

45

<210> 44

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 44

cagcacagct tcgatttccc ctacacc

27

<210> 45

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 45

aaggcgagtc aggacattaa tagctattta agc

33

<210> 46

<211> 18

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 46

gcaaacagat tggtagat

18

<210> 47

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 47

ctacagtatg atgagtttcc attcacg

27

<210> 48

<211> 30
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 48
 ggattcactt tcagtagcta tgccatgtct 30
 <210> 49
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 49

 tccattagta gtggtggtgc cacctactat ccagacagtg tgaag 45
 <210> 50
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 50
 ggcgagggcg gtagtagcta cccggcctgg ttgctttc 39
 <210> 51
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 51
 gaaattagta gtggtggtag ttacacctac tatccagaca ctgtgacggg c 51
 <210> 52
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 52
 gataaggcga ctggaactgg catgggattt tttaccata ctatggacta c 51

 <210> 53
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

<400> 53	
ggctacacat tcagtaggta ctggatagag	30
<210> 54	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 54	
gagattttac ctggaagtga tagtcctaac tacaatgaga agttcaaggg c	51
<210> 55	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 55	
acggtagtag ctacaaggtt tgcttac	27
<210> 56	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 56	
ggctactcaa tcaccagtga ttatgcctgg aac	33
<210> 57	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 57	
tacataagct acagaggcat cgctacctat aaaccatctc tcaaaagt	48
<210> 58	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Mus musculus	
<400> 58	
ggggaatacg gccccggcaa ctttgacttc	30
<210> 59	
<211> 48	

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 59

tacatgagct accgtgggtac cgcaacgtac aatccatttc tcaaaagt 48

<210> 60

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 60

tatgattacg acgttccccg gtttccttac 30

<210> 61

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Tyr Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Thr Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 62

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Pro Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 63

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 64

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Pro Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 65

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg

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

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

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 66

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

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

85 90 95
Asp Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 67

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Ala Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Phe

85 90 95

Asp Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 68

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ser

20 25 30

Val Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

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

100 105 110

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 69

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

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

100 105

<210> 70

<

211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Ala Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 71

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 71

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Ala Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 72

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

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

<210> 73

<211> 126

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 73

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

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

50 55 60
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Arg Asp Lys Ala Thr Arg Thr Gly Met Gly Phe Phe Tyr His Thr

100 105 110
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120 125
<210> 74

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 74

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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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

Val Arg Asp Lys Ala Thr Arg Thr Gly Met Gly Phe Phe Tyr His Thr
100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 75

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 75

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Ser Pro Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asn Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Val Val Ala Thr Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Phe Ala

115

<210> 76

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 76

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Val Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Asn Phe Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 77

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 77

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

50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 78

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 78

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Thr Ala Thr Tyr Asn Pro Phe Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Asn Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Pro Arg Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Ile Val Ser Ala

115

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Thr Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gln Gly Pro Ile Val Gly Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gln Gly Pro Ile Val Gly Ala Pro Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 81

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 81

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcaac	60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca	120
gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatacatcc ggcacactgg agtccctgat	180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct	240
gaagacttga cagattatit ctgtcagcaa tatagcagct atccgtggac gtccggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgg	324

<210> 82

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 82

aacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggga gagggccacc	60
atatcctgca gaccagtgca aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct	180
ggggccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccattgat	240
cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatcctcgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgg	336

<210> 83

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 83

aatatcgtgc tgaccagtc tccagccagc ctggccgtgt ctccaggaca gagggccacc	60
atcacatgca gacctagcga gtccgtggat tcctacggca actctttcat gcactggtat	120
cagcagaagc ccggccagcc ccctaagctg ctgatctacc tggccagcaa tctggagtcc	180

ggagtgcctg caaggttctc tggaagcggg tccggaaccg actttaccct gacaatcaac 240
ccagtggagg ccaacgatac agccaattac tattgtcagc agaacaatga ggaccacagg 300
acctttggcg gaggaacaaa ggtggagatc aagcgt 336

<210> 84

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 84

aacatcgtgc tgaccagtc cccagactct ctggcgtgt ccctgggaga gagggccaca 60
atcaactgca gacctctga gagcgtggat agctacggca attccttcac gactgggtat 120
cagcagaagc ctggccagcc ccctaagctg ctgatctacc tggcctctaa tctggagagc 180
ggcgtgccag acaggttctc cggatctgga agcgggaaccg acttcaccct gacaatcagc 240
tccctgcagg cagaggacgt ggccgtgtac tattgtcagc agaacaatga ggatccccgg 300
acctttggcg gcggcacaaa ggtggagatc aagcgt 336

<210> 85

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 85

gacatccaga tgacacaatc ttcacctcc ttttctgtat ctctaggaga cagagtcacc 60
attacttgca aggcaagtga ggacatatat aatcggttcg cctggtttca gcagaaacca 120
ggaaatgctc ctaggctctt aatatctgat gcaaccagtt tggaaactgg ggttccttca 180
agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact 240
gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ttccgtggac gttcggtgga 300
ggcaccaagc tggaatatca acgg 324

<210> 86

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 86

gacattgtgc tgacacagtc tctgcttcc ttactgtat ctctggggca gaggggcacc 60

atctcatgca gggccagcca aagtgtcaat acatctgtct atagtatat acactggtac 120
 cggcagaaac caggtcagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatcaa cctagaatct 180
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg gggaggattc cgcaacatac tactgtcaac acagtggga ttttccttac 300
 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgg 336

<210> 87

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 87

gacatcgtgc tgaccagtc tccagccagc ctggccgtgt ctccaggaca gagggccacc 60
 atcacatgca gagccagcca gtccgtgaac acagccgtgt actcttatat cactggtac 120
 cagcagaagc ctggccagcc ccctaagctg ctgatcaagt atgccagcaa cctggagtc 180
 ggagtgcctg caggtttctc tggaagcggg tccggaaccg acttcaccct gacaatcaat 240
 ccagtggagg ccaacgacgc cgccaattac tattgtcagc acagttcga tttccctac 300
 acctttggcg gcggcacaaa ggtggagatc aagcgt 336

<210> 88

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 88

gacatcgtgc tgaccagtc ccctgattct ctggccgtgt ccctgggaga gagggcaacc 60
 atcaactgca gagcctctca gagcgtgaat acaagcgtgt actcctatat cactggtac 120
 cagcagaagc caggccagcc ccctaagctg ctgatcaagt atgcctctaa cctggagagc 180
 ggagtgccag accggttctc cggctctggc agcggcacag acttcaccct gacaatcagc 240
 tccctgcagg cagaggacgt ggccgtgtac tattgtcagc actctiggga tttccctac 300
 acctttggcg gcggcacaaa ggtggagatc aagcgt 336

<210> 89

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 89

gacatcaaga tgaccacgac tccatcttcc gtgtatgcat ctctaggaga gagagtcact	60
atcacttgca aggcgagtcg ggacattaat agctatttaa gctgggtcca gcagaaacca	120
gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tatctctca ccatcagcag cctggagtat	240
gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccattcac gticggctcg	300
gggacaaagt tggaaatgaa acgg	324

<210> 90

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

agctacgtgc tgaccagacc acctagcgcc tccggaacac caggccagag ggtggccatc	60
tcttgacgag gctccaactc taatatcggc tccaacaccg tgcactggta ccagcagctg	120
ccaggagcag cacccaagct gctgatctat tccaacaatc agcgcccttc tggcgtgcca	180
gacagattca gcggctccaa ctctggcaca agcgctccc tggccatctc tcggctgcag	240
agcgaggacg aggccgatta ctattgtgcc gcctgggacg attctctgaa tggcgtggtg	300
tttggcggcg gcaccaaggt gacagtgtctg	330

<210> 91

<211> 330

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

agctacgtgc tgaccagacc acctagcgcc tccggaacac caggccagag ggtggccatc	60
tcttgacgag gctccaactc taatatcggc tccaacaccg tgcactggta tcagcagctg	120
ccaggagcag cacccaagct gctgatctat ggcaacaatg atcgcccttc tggcgtgcca	180
gacagattca gcggctccaa ctctggcaca agcgctccc tggccatctc tcggctgcag	240
agcgaggacg aggccgatta ctattgtgcc gcctgggacg attctctgaa tggcgtggtg	300
tttggcggcg gtaccaaggt gacagtgtctg	330

<210> 92

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 92

gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgccca tgtcttgggt tcgcctgact	120
ccagaaaaaa ggctggagtg ggtcgcaccc attagtagtg gtggtgccac ctactatcca	180
gacagtgtga agggccgatt caccttctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg	240
caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aggcgagggc	300
ggtagtagct acccgccctg gtttgccttc tggggccaag ggactctggt cactgtctct	360

gca	363
-----	-----

<210> 93

<211> 378

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 93

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgccca tgtcttgggt tcgccagtct	120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcagaa attagtagtg gtggtagtta cacctactat	180
ccagacactg tgacgggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctggaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgt aagggaag	300

gcgactcgaa ctggcatggg atttttttac catactatgg actactgggg tcaaggaacc	360
---	-----

tcagtcaccg tctcctca	378
---------------------	-----

<210> 94

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 94

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggagga ctggtgaagc caggaggaag cctgaggctg	60
tcctgcgcag cctctggctt cacctttagc tctacgccca tgagctgggt gaggcaggca	120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggccgag atctctagcg gcggtccta cacctactat	180
cctgacaccg tgacaggccg gttcacaatc agcagagata acgccaagaa ttccctgtat	240

ctgcagatga acitctctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgcgt gcgggataag 300

gccacccgca caggcatggg cttcttttac cacacaatgg actattgggg ccagggcacc 360

ctggtgacag tgtcctct 378

<210> 95

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 95

caggttcaac tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt aggtactgga tagagtggat aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtgatag tcctaactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcaaata catcctccaa cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atttgaggac tctgccgtct attactgtgc aagaacggta 300

gtagctacaa ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctt tgca 354

<210> 96

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 96

gatgtgcagc ttcaggagtc gggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcactggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag 120

tttctggaa acaaagtgga gtggatgggc tacataagct acagaggcat cgctacctat 180

aaaccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240

ctgaacttta attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgt aagaggggaa 300

tacggccccg gcaactttga cttctggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctca 357

<210> 97

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 97

caggtgcagc tgcaggagtc cggaccagga ctggtgaagc caagccagac cctgtccctg 60

acctgcacag tgtccggcta ctctatcaca agcgattatg cctggaactg gatcaggcag 120

ccacctggca agggagtgga gtggatgggc tacatctcct atcgcgcat cgccacctac 180

aagccttccc tgaagtctcg gatcaccatc tctagagaca caagcaagaa ccagtctctt 240

ctgaagctga gtcctgtgac cgccgccgat acagccgtgt actattgcgt gcggggcgag 300

tatggccccg gcaatttcga cttttggggc cagggcacca cagtgcaggt gtctagc 357

<210> 98

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 98

gatgtgcagc ttcaagagtc gggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc 60

acctgcactg tcaactgcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacatgagct accgtggtac cgcaacgtac 180

aatccatttc tcaaaagtcg aatctctatc aatcgggaca catccaagaa ccaggtcttc 240

ctgaagtiga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagttatgat 300

tacgacgttc cccggtttcc ttactggggc caagggactc tggtcattgt ttctgca 357

<210> 99

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag gtgaagaagc caggaagctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctctggcgg caccttctct agctacgcca tctcctgggt gcggcaggca 120

ccaggacagg gactggagtg gatgggagga atcatcccca ccttcggcac agccaactac 180

gcccagaagt ttcagggccg ggtgaccatc acagccgacg agtctaccag cacagcctat 240

atggagctgt cctctctgag atctgaggat accgccgtgt actattgtgc acagggacca 300

atcgtgggag cacctacaga ctattggggc aagggcaccc tggtagacgt gagctcc 357

<210> 100

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag gtgaagaagc caggaagctc cgtgaaggtg 60

tcttgcaagg cctctggcgg caccttcaag agctacgcca tctcctgggt gcggcaggca 120
ccaggacagg gactggagtg gatgggagga atcatcccca ccttcggcac agccaactac 180

gcccagaagt ttcagggcgg ggtgaccatc acagccgacg agtctaccag cacagcctat 240
atggagctgt cctctctgag atctgaggat accgccgtgt actattgtgc acagggacca 300
atcgtgggag cacctacaga ctattggggc aagggcaccc tggtagacgt gagctcc 357

<210> 101

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 102

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 103
<211> 326
<212>
> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (131)..(131)
<223> Xaa at position 131 is Met or Tyr
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (133)..(133)
<223> Xaa at position 133 is Ser or Thr
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (135)..(135)
<223> Xaa at position 135 is Thr or Glu
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (307)..(307)
<223> Xaa at position 307 is Met or Leu
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (313)..(313)
<223> Xaa at position 313 is Asn or Ser
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (326)..(326)

<223> Xaa at position 326 is Lys or does not exist

<400> 103

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40					45		
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
			50					55					60		
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90				95	
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				100						105				110	
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
				115						120				125	
Thr	Leu	Xaa	Ile	Xaa	Arg	Xaa	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
				130						135				140	
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
145					150					155				160	
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				165						170				175	
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp
					180					185				190	
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
				195						200				205	
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
				210						215				220	

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Xaa
 325

<210> 104

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (132)..(132)

<223> Xaa at position 132 is Met or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> Xaa at position 134 is Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (136)..(136)

<223> Xaa at position 136 is Thr or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (308)..(308)

<223> Xaa at position 308 is Met or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (314)..(314)

<223> Xaa at position 314 is Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (327)..(327)

<223> Xaa at position 327 is Lys or does not exist

<400> 104

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Xaa Ile Xaa Arg Xaa Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

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

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300
Cys Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Xaa

325

<210> 105

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 106

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 106

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20

25

<210> 107

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<

400> 107

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe

20

<210> 108

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 108

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile

20

<210> 109

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 109

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala

20

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 111

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 112

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210>

> 113

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Thr Thr Ser Pro Ile Leu Gln Leu Leu Leu Gly Leu Ser Leu Cys

1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Gln Arg Ala Glu Thr Gly Ser Lys Gly Gln Thr Ala

20 25 30
 Gly Glu Leu Tyr Gln Arg Trp Glu Arg Tyr Arg Arg Glu Cys Gln Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ala Ala Ala Glu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Cys Asn Gly Ser

 50 55 60
 Phe Asp Met Tyr Val Cys Trp Asp Tyr Ala Ala Pro Asn Ala Thr Ala
 65 70 75 80
 Arg Ala Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His His Val Ala Ala
 85 90 95
 Gly Phe Val Leu Arg Gln Cys Arg Ser Asp Gly Gln Trp Gly Leu Trp
 100 105 110
 Arg Asp His Thr Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Glu Ala Phe Leu

 115 120 125
 Asp Gln Arg Leu Ile Leu Glu Arg Leu Gln Val Met Tyr Thr Val Gly
 130 135 140
 Tyr Ser Leu Ser Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Phe Arg Arg Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Ile Asn Leu
 165 170 175
 Phe Thr Ser Phe Met Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Ser Arg Asp Arg

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

 245 250 255
 Arg Tyr Tyr Leu Leu Leu Gly Trp Gly Ala Pro Ala Leu Phe Val Ile
 260 265 270

Pro Trp Val Ile Val Arg Tyr Leu Tyr Glu Asn Thr Gln Cys Trp Glu
275 280 285
Arg Asn Glu Val Lys Ala Ile Trp Trp Ile Ile Arg Thr Pro Ile Leu
290 295 300
Met Thr Ile Leu Ile Asn Phe Leu Ile Phe Ile Arg Ile Leu Gly Ile
305 310 315 320
Leu Leu Ser Lys Leu Arg Thr Arg Gln Met Arg Cys Arg Asp Tyr Arg
325 330 335
Val Arg Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Val Pro Leu Leu Gly Val
340 345 350
His Glu Val Val Phe Ala Pro Val Thr Glu Glu Gln Ala Arg Gly Ala
355 360 365
Leu Arg Phe Ala Lys Leu Gly Phe Glu Ile Phe Leu Ser Ser Phe Gln
370 375 380
Gly Phe Leu Val Ser Val Leu Tyr Cys Phe Ile Asn Lys Glu Val Gln
385 390 395 400
Ser Glu Ile Arg Arg Gly Trp His His Cys Arg Leu Arg Arg Ser Leu
405 410 415
Gly Glu Glu Gln Arg Gln Leu Pro Glu Arg Ala Phe Arg Ala Leu Pro
420 425 430
Ser Gly Ser Gly Pro Gly Glu Val Pro Thr Ser Arg Gly Leu Ser Ser
435 440 445
Gly Thr Leu Pro Gly Pro Gly Asn Glu Ala Ser Arg Glu Leu Glu Ser
450 455 460
Tyr Cys
465
<210> 114
<211> 1401
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 114
atgactacct ctccgatcct gcagctgctg ctcgggctct cactgtgcgg gctgctgctc

cagagggcgg agacaggctc taaggggcag actgcggggg agctgtacca gcgctgggaa 120
 cggtagcgca gggagtgccca ggagaccttg gcagccgcgg aaccgccttc aggcctcgcc 180

tgtaacgggt ccttcgatat gtacgtctgc tgggactatg ctgcacccaa tgccactgcc 240
 cgtgcgtcct gccctggta cctgccctgg caccacatg tggctgcagg tttcgtcctc 300
 cgccagtgtc ggagtgatgg ccaatgggga ctttggagag accatacaca atgtgagaac 360
 ccagagaaga atgaggcctt tctggaccaa aggcctcatct tggagcgggt gcaggtcatt 420
 tacactgtcg gctactccct gtctctcgcc aactgtctgc tagccctgct catcttgagt 480
 ttgttcaggc ggctacattg cactagaaac tatatccaca tcaacctgtt cacgtctttc 540
 atgtcgcgag ctgcggccat tctcagccga gaccgtctgc tacctcgacc tggcccttac 600

cttggggacc aggccttgc gctgtggaac caggccctcg ctgcctgccg cacggcccag 660
 atcgtgacct agtactgcgt ggggtgccaac tacacgtggc tgctgggtgga gggcgtctac 720
 ctgcacagtc tcttgggtgt cgtgggaggc tccgaggagg gccacttccg ctactacctg 780
 ctctcggct gggggggccc cgcgttttc gtattccct gggatgatgt caggtagctg 840
 tacgagaaca cgcagtgtg ggagcgcaac gaagtcaagg ccatttgggt gattatacgg 900
 acccccatcc tcatgacct cttgattaat ttctcattt ttatccgcat tcttggcatt 960
 ctctgtcca agctgaggac acggcaaatg cgtgccggg attaccgct gaggtgggt 1020

cgctccacgc tgacgttgtt gccctgtctg ggtgtccacg aggtgggtgt tgctccctg 1080
 acagaggaac agggccgggg gcctctgctt ttcccaagc tcggctttga gatcttctc 1140
 agctccttc agggcttctt ggtcagctc ctctactgtt tcatcaaca ggaggtgcag 1200
 tcggagatcc gccgtggctg gcaccactgc cgctgcgcc gcagcctggg cgaggagcaa 1260
 cgccagctcc cggagcgccg cttccgggcc ctgccctccg gctccggccc gggcgaggtc 1320
 cccaccagcc gcggcttctc ctccgggacc ctccagggc ctgggaatga ggccagccgg 1380
 gagttggaaa gttactgcta g 1401

<210> 115

<211> 466

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 115

Met Thr Thr Ser Pro Ile Leu Gln Leu Leu Leu Arg Leu Ser Leu Trp

1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Arg Arg Ala Glu Thr Gly Ser Glu Gly Gln Thr Ala

20 25 30
 Gly Glu Leu Tyr Gln Arg Trp Glu Arg Tyr Arg Arg Glu Cys Gln Glu
 35 40 45
 Thr Leu Ala Thr Ala Glu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Cys Asn Gly Ser

 50 55 60
 Phe Asp Met Tyr Val Cys Trp Asn Tyr Ala Ala Pro Asn Ala Thr Ala
 65 70 75 80
 Arg Ala Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His His Val Ala Ala
 85 90 95
 Gly Phe Val Leu Arg Gln Cys Gly Ser Asp Gly Gln Trp Gly Leu Trp
 100 105 110
 Arg Asp His Thr Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Glu Ala Phe Leu

 115 120 125
 Asp Gln Arg Leu Ile Leu Glu Arg Leu Gln Val Met Tyr Thr Val Gly
 130 135 140
 Tyr Ser Leu Ser Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser
 145 150 155 160
 Leu Phe Arg Arg Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Ile Asn Leu
 165 170 175
 Phe Thr Ser Phe Thr Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Ser Arg Asp Arg

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

 245 250 255
 Arg Tyr Tyr Leu Leu Leu Gly Trp Gly Ala Pro Ala Leu Phe Val Ile
 260 265 270

Pro Trp Val Ile Val Arg Tyr Leu Tyr Glu Asn Thr Gln Cys Trp Glu
275 280 285
Arg Asn Glu Val Lys Ala Ile Trp Trp Ile Ile Arg Thr Pro Ile Leu
290 295 300
Met Thr Ile Leu Ile Asn Phe Leu Ile Phe Ile Arg Ile Leu Gly Ile
305 310 315 320
Leu Leu Ser Lys Leu Arg Thr Arg Gln Met Arg Cys Arg Asp Tyr Arg
325 330 335
Leu Arg Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Val Pro Leu Leu Gly Val
340 345 350
His Glu Val Val Phe Ala Pro Val Thr Glu Glu Gln Ala Arg Gly Ala
355 360 365
Leu Arg Phe Ala Lys Leu Gly Phe Glu Ile Phe Leu Ser Ser Phe Gln
370 375 380
Gly Leu Leu Val Ser Val Leu Tyr Cys Phe Ile Asn Lys Glu Val Gln
385 390 395 400
Ser Glu Ile Arg Arg Gly Trp His His Cys Arg Leu Arg Arg Ser Leu
405 410 415
Gly Glu Glu Gln Arg Gln Leu Pro Glu Arg Ala Phe Arg Ala Leu Pro
420 425 430
Ser Gly Ser Gly Pro Gly Glu Val Pro Thr Gly Arg Gly Leu Ser Ser
435 440 445
Gly Thr Leu Pro Gly Pro Gly Asn Glu Ala Arg Arg Val Leu Glu Ser
450 455 460
Tyr Cys
465
<210> 116
<211> 1398
<212> DNA
<213> Macaca mulatta
<400> 116
atgactacct ctccgatcct gcagttgctg ttgcggctct cactgtgggg gctgctgctc

cggaggcgagg agacaggctc tgaggggcag acggcggggg agctgtacca gcgctgggaa 120
 cgggtaccgca gggagtgcca ggagaccttg gcaaccgcgg aaccaccttc aggcctcgcc 180

tgtaacgggt ccttcgatat gtacgtctgc tggaactatg ctgcacccaa cgccactgcc 240
 cgtgcctcct gcccttggtg cctgccttgg caccaccacg tggctgcagg tttcgtcctc 300
 cgccagtgtg gcagtgatgg ccagtgggga ctttgagag accacacaca atgtgagaac 360
 ccagagaaga atgaggcctt tctggaccaa aggcctcatct tggagcggt gcaggcatg 420
 tacaccgtcg gctactccct gtctctcgcc aactgtctgc tagccctgct catcttgagc 480
 ttgttcaggc gactacattg cactagaaac tatatccaca tcaacctgtt cacgtctttc 540
 aactgcgag cggcggcgat tctcagccgg gaccgtctac tgccctgacc tggcccttac 600

cttggggacc aggccttgt gctgtggaac caggccctcg ctgcctgccg cacggcccag 660
 atcgtgacct agtactgcgt ggggtgccaac tacacgtggc tgcctggtgga gggcgtctac 720
 ttgcacagtc tcttggtgat cgtgggaggc tccgaggagg gtcacttccg ctactacctg 780
 ctctcggct gggggggccc cgcgttttc gtcattccct gggatgatcg caggtagctg 840
 tacgagaaca cgcagtgtg ggagcgcaac gaagtcaagg ccatttggtg gattatacgg 900
 acccccatcc tcatgacct cttgattaat ttctcattt ttatccgcat tcttggcatt 960
 ctctgtcca agctgaggac acggcaaatg cgtgccggg attaccggt gaggtggct 1020

cgctccacgc tgacgtggt gccctgtctg ggtgtccacg aggtggtgtt tgctccctg 1080
 accgaggaac agggccgggg gcctctgcgc ttcccaagc tcggctttga gatcttctc 1140
 agctctttcc agggcttgcgt ggtagcgtc ctctactgct tcatcaaaa ggaggtagc 1200
 tcggagatcc gccgtggctg gcaccactgc cgctgcgcc gcagcctggg cgaggagcag 1260
 cggcagctcc cggagcgccg cttccgggcc ctgccctcg gctccggccc cggcgaggtc 1320
 cccaccggcc gcggcttgc ttcggggacc ctcccagggc ctgggaatga ggccagacgg 1380
 gtgttggaat gttactgc 1398

<210> 117

<211> 460

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

Met Pro Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Trp Leu Trp Gly Leu Gln

1 5 10 15

Trp Ala Glu Thr Asp Ser Glu Gly Gln Thr Thr Thr Gly Glu Leu Tyr

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

 50 55 60
 Ala Cys Trp Asn Tyr Thr Ala Ala Asn Thr Thr Ala Arg Val Ser Cys
 65 70 75 80
 Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Phe Arg Gln Val Ser Ala Gly Phe Val Phe
 85 90 95
 Arg Gln Cys Gly Ser Asp Gly Gln Trp Gly Ser Trp Arg Asp His Thr
 100 105 110
 Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Gly Ala Phe Gln Asp Gln Thr Leu

 115 120 125
 Ile Leu Glu Arg Leu Gln Ile Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser
 130 135 140
 Leu Thr Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser Leu Phe Arg Arg
 145 150 155 160
 Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Met Asn Leu Phe Thr Ser Phe
 165 170 175
 Met Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Thr Arg Asp Gln Leu Leu Pro Pro

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

 245 250 255
 Leu Leu Gly Trp Gly Ala Pro Ala Leu Phe Val Ile Pro Trp Val Ile
 260 265 270

Val Arg Tyr Leu Arg Glu Asn Thr Gln Cys Trp Glu Arg Asn Glu Val
275 280 285

Lys Ala Ile Trp Trp Ile Ile Arg Thr Pro Ile Leu Ile Thr Ile Leu
290 295 300

Ile Asn Phe Leu Ile Phe Ile Arg Ile Leu Gly Ile Leu Val Ser Lys

305 310 315 320
Leu Arg Thr Arg Gln Met Arg Cys Pro Asp Tyr Arg Leu Arg Leu Ala
325 330 335

Arg Ser Thr Leu Thr Leu Val Pro Leu Leu Gly Val His Glu Val Val
340 345 350

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

Lys Leu Ala Phe Glu Ile Phe Leu Ser Ser Phe Gln Gly Phe Leu Val

370 375 380
Ser Val Leu Tyr Cys Phe Ile Asn Lys Glu Val Gln Ser Glu Ile Arg
385 390 395 400

Gln Gly Trp Arg His Arg Arg Leu Arg Leu Ser Leu Gln Glu Gln Arg
405 410 415

Pro Arg Pro His Gln Glu Leu Ala Pro Arg Ala Val Pro Leu Ser Ser
420 425 430

Ala Cys Arg Glu Ala Ala Val Gly Asn Ala Leu Pro Ser Gly Met Leu

435 440 445
His Val Pro Gly Asp Glu Val Leu Glu Ser Tyr Cys
450 455 460

<210> 118

<211> 1380

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 118

atgccctgc ggttgcctgt tctgctgctg tggttgtggg gactccagtg ggcggagaca 60

gactctgagg ggcagaccac cacgggggag ctgtaccagc gctgggagca ctacggccag 120

gagtgccaaa agatgttga gaccacagaa cctccctcag gcctggcctg taacggttcc 180

ttcgatatgt atgcctgctg gaactacacg gccccaaca ccactgctcg ggtgtcttgc 240

ccctggtatc tgccttggtt ccgtcagggtg tctgcaggct ttgtcttccg ccagtgtggc 300

agtgatggcc agtggggatc ttggagagac cacactcagt gtgagaatcc agagaagaat 360

ggggcttttc aggaccagac gctgatcctg gagcgctgc agatcatgta taccgtgggc 420

tactccctgt cctgacgac tctgtgcta gccctactca tcttaagttt gttcaggcgg 480

ctgcaactgca ctgtaatta cattcacatg aacctgttca cgtctttcat gctgcgggca 540

gcagccatcc tcacccgaga tcagctgctg cctccactgg gtcctacac tggagaccag 600

gcccctaccc cgtggaacca ggccctagct gcctgccgca cggcccagat catgacccaa 660

tattgtgtgg gagccaatta cacctggcta ctggtggagg gtgtttatct gcaccatctg 720

ctggtgatcg tgggacgctc agaaaagggc cacttccgct gctacctgct tcttgctgg 780

ggggccccc cgttttctgt cattccctgg gtgatcgtca ggtacctgcg cgagaacaca 840

cagtgtctggg agcgcaacga agtcaaagcc atttggtgga tcattcgac tccatccta 900

ataaccatct tgatcaattt cctcatcttc atccgcatcc ttggcatcct tgtttcaaag 960

ctgaggacac ggcagatgcg ctgccccgac taccgactaa ggctggctcg ctccacgctg 1020

acactggtgc cctgctggg tgtccacgag gtggtgtttg cgcctgtgac ggaggaacag 1080

gttgaaggct cctgcgctt cgccaaactg gcctttgaaa tcttcctaag ttccttcag 1140

ggtttcctgg tgagcgtgct ctactgcttc atcaacaaag aggtgcagtc ggagatccgc 1200

cagggttggc gccaccgccg cctgcgtctc agtcttcaag agcagcgtcc acgtccgcac 1260

caggaactcg cccccgggc tgtgcctttg agctctgctg gccgagaagc tgccgttggc 1320

aacgccttgc cctctgggat gctgcatgtg cctggggatg aggtcttgga aagttactgc 1380

<210> 119

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Gly Lys Val Leu Trp Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Gly Glu Leu

1 5 10 15

Tyr Ser Ser Val Asp Ser Thr Phe Thr Gly Glu Ala His

20 25

<210> 120

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 120

Gly Lys Val Leu Trp Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Gly Glu Leu

1 5 10 15

Tyr Ser Ser Val Asp Ser Thr Phe Thr Gly Glu Gly His

20 25

<210> 121

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 121

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

1 5 10 15

Phe Thr Gly Glu Gly His

20

<210> 122

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 122

Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Gly Glu Leu Tyr Ser Ser Val Asp Ser

1 5 10 15

Thr Phe Thr Gly Glu Gly His

20

<210> 123

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 123

Ala Ile Phe Glu Lys Ala Ala Gln Gly Glu Leu Tyr Ser Ser Val Asp

1 5 10 15

Ser Thr Phe Thr Gly Glu Gly His

20

<210> 124

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (132)..(132)

<223> Xaa at position 132 is Met or Tyr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> Xaa at position 134 is Ser or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (136)..(136)

<223> Xaa at position 136 is Thr or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (308)..(308)

<223> Xaa at position 308 is Met or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (314)..(314)

<223> Xaa at position 314 is Asn or Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (327)..(327)

<223> Xaa at position 327 is Lys or does not exist

<400> 124

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

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

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

 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

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

<210> 125

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 126

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ala

20 25 30
Val Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Ala Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Phe

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

130 135 140

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

145 150 155 160
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 165 170 175
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 180 185 190
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 195 200 205
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215

<210> 127

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 435 440 445
 <210> 128
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp
 35 40 45

 Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

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

405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 129

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

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

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

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

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

 290 295 300
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 130

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

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

420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445
 <210> 131
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp
 35 40 45
 Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

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

435 440 445

<210> 132

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

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

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

<210> 133

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

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

65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 134

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 135

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Arg Gly Ile Ala Thr Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Gly Glu Tyr Gly Pro Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 136

<211> 262

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly
 20 25 30
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu
 35 40 45

 Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr
 50 55 60
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Ala Val Tyr Ser Tyr
 65 70 75 80
 Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 85 90 95
 Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 100 105 110

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala
 115 120 125
 Asn Asp Ala Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Phe Asp Phe Pro Tyr
 130 135 140
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 165 170 175

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

	245	250	255
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
260			