



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0020825
 (43) 공개일자 2011년03월03일

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7028173

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월18일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/056026

(87) 국제공개번호 WO 2009/138519
 국제공개일자 2009년11월19일

(30) 우선권주장

61/053,847 2008년05월16일 미국(US)

61/102,142 2008년10월02일 미국(US)

(71) 출원인

아블린쓰 엔.브이.

벨기에 비-9052 겐트-츠비나아르드 테크놀로지파크 21

(72) 발명자

블랑쉐토 크리스토프

네덜란드 엔엘-2806 알지 고우다 리인비스페이스 스트라트 9

스미트 마틴

네덜란드 엔엘-1060 티피 암스테르담 프로페서-한스-프랑크푸르터징엘 236

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 강승옥

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) CXCR4 및 다른 GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열 및 이를 포함하는 화합물

(57) 요약

본 발명은 G-단백질 결합 수용체(GPCR), 특히 CXCR4 및 CXCR7에 대해 유도된(본원에서 정의하는 바와 같음) 아미노산 서열뿐만 아니라, 하나 이상의 그러한 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 그것으로 구성된 화합물 또는 구성물, 및 특히 단백질 및 폴리펩티드(이들은 또한 본원에서 각각 "본 발명의 아미노산 서열", "본 발명의 화합물" 및 "본 발명의 폴리펩티드"로도 지칭됨)에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 막관통 단백질, 및 특히 본연의 형태가 다른 "생체내" 시스템 내에서 재생산될 수 없는 다중 스파닝 막관통 단백질(예를 들면, 일반적으로 GPCR)에 대해 유도된 아미노산 서열의 신규 제조 방법을 제공한다.

(72) 발명자

루어스 레고리어스

네덜란드 엔엘-1075 씨비 암스테르담 작센 바이마
를란 22-3

재니켄 스벤

독일 27327 슈바름 뤼트옌캄프 16

손더스 마이클 존 스콧

벨기에 비-1190 브뤼셀 애비뉴 드 라 경선 38

드 하르드 요하네스 요셉 빌헬무스

네덜란드 엔엘-4436 엔에이 오드란데 즈빈트 1

반란드슈트 피터

벨기에 비-9881 벨렘 마케테스트라트 20-에이

특허청구의 범위

청구항 1

인간 CXCR4(서열 번호 254)에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 나노바디, 및 가능하게는 혈청 단백질에 특이적으로 결합하는 하나 이상의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드로서,

인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 나노바디 또는 나노바디들은 적어도

- a) 표면 상에 인간 CXCR4를 발현하는 살아있는 전세포(whole cell)로 라마(Llama)를 면역화하는 단계;
 - b) 인간 CXCR4에 대한 결합에 대해 선택하는 단계; 및 임의적으로
 - c) 선택 단계에서 계면활성제(detergent) 없이 PBS와 같은 완충액으로 단지 온화하게 세정하는 단계
- 를 포함하는 방법에 의해 생성되고,

(a) 상기 폴리펩티드는 경쟁 결합 검정에서 인간 CXCR4에 결합될 때 고농도($\geq 100 \text{ nM}$)에서 인간 CXCL12(서열 번호 267)의 50%, 보다 바람직하게는 60%, 보다 더 바람직하게는 70%, 보다 더 바람직하게는 80%, 보다 더 바람직하게는 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과를 치환하고/하거나,

(b) 상기 폴리펩티드는 100 nM, 보다 바람직하게는 10 nM, 더 바람직하게는 1 nM, 가장 바람직하게는 0.1 nM 이하의 농도에서 인간 CXCR4에 대한 인간 CXCL12의 화학유인 효과를 완전히 길항하며;

상기 폴리펩티드가 2개 이상의 나노바디를 포함하는 경우, 이 폴리펩티드는 임의적으로 하나 이상의 펩티드 링 커를 추가로 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 2개의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 나노바디가 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되며, 여기서

- CDR1은

a) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열;

b) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;

c) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2는

d) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열;

e) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;

f) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되며;

- CDR3은

- g) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열;
 - h) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - i) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 2개의 나노바디가 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되며, 여기서

- CDR1은

- a) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열;
 - b) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - c) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2는

- d) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열;
 - e) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - f) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되며;

- CDR3은

- g) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열;
 - h) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - i) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 하나의 나노바디가 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되고, 여기서

- CDR1은

- a) 서열 번호 142의 아미노산 서열;
- b) 서열 번호 142의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
- c) 서열 번호 142의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2는

- d) 서열 번호 174의 아미노산 서열;
 - e) 서열 번호 174의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - f) 서열 번호 174의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되며;

- CDR3은

- g) 서열 번호 206의 아미노산 서열;
 - h) 서열 번호 206의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - i) 서열 번호 206의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되고;

인간 CXCR4에 특이적으로 결합하는 또 다른 나노바디는 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되며, 여기서

- CDR1은

- j) 서열 번호 143의 아미노산 서열;
 - k) 서열 번호 143의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - l) 서열 번호 143의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2는

- m) 서열 번호 175의 아미노산 서열;
 - n) 서열 번호 175의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - o) 서열 번호 175의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되며;

- CDR3은

- p) 서열 번호 207의 아미노산 서열;
 - q) 서열 번호 207의 하나 이상의 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;
 - r) 서열 번호 207의 하나 이상의 아미노산 서열과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열
- 로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나노바디가 서열 번호 238 내지 239의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 나노바디로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 폴리펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 261 내지 264, 바람직하게는 서열 번호 263 내지 264의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 폴리펩티드로 구성된 군으로부터 선택되는 폴리펩티드.

청구항 9

4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되는 나노바디로서, 여기서

- CDR1은

a) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열;

b) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;

c) 서열 번호 142 내지 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2는

d) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열;

e) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;

f) 서열 번호 174 내지 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되며;

- CDR3은

g) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열;

h) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 가지는 아미노산 서열;

i) 서열 번호 206 내지 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 가지는 아미노산 서열

로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 나노바디.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드 또는 나노바디를 코딩하는 핵산 또는 뉴클레오티드 서열.

청구항 11

적당한 환경 하에서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드 또는 나노바디를 발현할 수 있는 숙주세포.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드 또는 나노바디를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 보조제를 추가로 포함하고, 임의적으로 하나 이상의 추가의 약학적 활성 폴리펩티드 및/또는 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

적어도

a) 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 제공하는 단계;

b) 인간 CXCR4에 결합할 수 있고/있거나 이것에 대한 친화도를 가지고, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 나노바디 또는 폴리펩티드에 의해 교차 차단되거나 이것을 교차 차단하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열

에 대해, 상기 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 스크리닝하는 단계; 및

c) 상기 핵산 서열을 단리한 후, 상기 아미노산 서열을 발현시키는 단계

를 포함하는, 인간 CXCR4(서열 번호 254)에 대해 유도된 아미노산 서열을 스크리닝하는 방법.

청구항 15

약학적 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 폴리펩티드 또는 나노바디를 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 암 또는 AIDS의 치료 방법/용도.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR: G-protein coupled receptor), 및 특히 CXCR4 및 CXCR7에 대해 유도된 아미노산 서열(본원에서 정의하는 바와 같다)뿐만 아니라, 하나 이상의 이러한 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 그로 구성된 화합물 또는 구성물, 및 특히 단백질 및 폴리펩티드(이들은 또한 본원에서 각각 "본 발명의 아미노산 서열", "본 발명의 화합물", 및 "본 발명의 폴리펩티드"로도 지칭된다)에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 막관통 단백질, 특히 고유의 입체구조가 다른 "시험판내" 시스템에서 재현될 수 없는 다중 스패닝(spanning) 막관통 단백질(예를 들어, 일반적으로 GPCR)에 대해 유도된 아미노산 서열의 신규 제조 방법을 제공한다.

[0002]

본 발명은 또한 이러한 아미노산 서열 및 폴리펩티드를 코딩하는 핵산(이들은 또한 본원에서 각각 "본 발명의 핵산" 또는 "본 발명의 뉴클레오티드 서열"로도 지칭된다); 이러한 아미노산 서열 및 폴리펩티드를 제조하는 방법; 이러한 아미노산 서열 또는 폴리펩티드를 발현하거나 발현할 수 있는 숙주 세포; 이러한 아미노산 서열, 폴리펩티드, 핵산 및/또는 숙주 세포를 포함하는 조성물, 특히 약학적 조성물; 및 이러한 아미노산 서열, 또는 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포 및/또는 조성물의 용도, 특히 예방학적, 치료학적 또는 진단학적 목적, 예컨대 본원에 언급된 예방학적, 치료학적 또는 진단학적 목적을 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

[0003]

본 발명의 다른 양태, 실시형태, 이점 및 적용성은 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.

배경 기술

[0004]

GPCR은 공지된 수용체 부류이다. 예를 들면 다음의 문헌[Surgand et al., Proteins 62:509-538 (2006)]; [Vassilatis et al., Proc Natl Acad Sci U S A 100:4903-4908 (2003)] 및 [Pierce et al., Nat Rev Mol Cell Biol 3:639-650 (2002)];뿐만 아니라, 예를 들면 문헌[George et al., Nat Rev Drug Discov 1:808-820 (2002)]; [Kenakin, Trends Pharmacol Sci 25:186-192 (2002)]; [Rios et al., Pharmacol Ther 92:71-87 (2001)]; [Jacoby et al., ChemMedChem 2006, 1, 760-782]; 및 [Schlyer and Horuk, Drug Discovery Today, 11, 11/12. June 2006, 481]; 및 또한 예를 들면 문헌[Rosenkilde, Oncogene (2001), 20, 1582-1593] 및 [Sadee et al., AAPS PharmSci 2001; 3; 1-16]뿐만 아니라, 본원에 인용된 추가의 문헌을 참조한다.

[0005]

G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)는 세포 표면 수용체중 가장 큰 부류이다(1000개를 초과하는 유전자가 인간 게놈에 존재한다). 이들은 다양한 정렬의 자극, 예를 들어 호르몬, 웨티드, 아미노산, 빛의 광자에 의해 활성화될 수 있고, 이를 수용체는 중추신경계 및 말초신경계에서 중요한 역할을 담당한다. GPCR은 매우 보존적 도메인인 7개의 막관통 도메인을 갖는 단백질이다.

[0006]

모든 공지된 약물중 절반 가량이 G-단백질 커플링된 수용체를 통해 작용하므로, 이러한 단백질 패밀리에 대한 나노바디(Nonobody)를 선택하는 것은 상업적으로 매우 흥미롭다. 2000년에 모든 현대 약물중 절반 및 200종의 최다판매 약물중 거의 4분의 1이 GPCR 표적(대략 총 30종)에 대해 유도되거나 이를 조정하는 것으로 추산되었다. 그러나, 7개의 막 스패닝 나선 및 그것이 응집하는 강한 경향으로 인하여, 이는 매우 힘든 표적 부류이다.

[0007]

GPCR은 서열 상동성에 기초하여 수개의 별개의 패밀리로 분류될 수 있다. 모든 GPCR이 7개의 막 스패닝 α-나선의 유사한 구조를 갖지만, 이러한 수용체 부류내의 상이한 패밀리는 서로에 대한 서열 상동성을 나타내지 않고, 이에 따라 그들의 막관통 도메인 구조의 유사성이 공통의 기능적 요건을 규정지을 수 있다고 제안된다. 세포외 도메인의 크기에 따라서, 3종의 패밀리가 구별된다.

- [0008] - 패밀리 1(또한 패밀리 A 또는 로돕신(rhodopsin) 유사 패밀리로도 지칭된다)의 구성원만이 작은 세포외 루프(loop)를 갖고, 리간드는 막관통 틈내의 잔기와 상호작용을 한다. 이는 이제까지 가장 큰 그룹(GPCR의 >90%)이고, 취기제, 소분자, 예컨대 카테콜아민 및 아민, (신경)펩티드 및 당단백질 호르몬에 대한 수용체를 포함한다. 이러한 패밀리에 속하는 로돕신은 구조가 해결된 유일한 GPCR이다.
- [0009] - 패밀리 2 또는 패밀리 B GPCR은 리간드 결합에 관여하는 비교적 긴 아미노 말단 세포외 도메인을 특징으로 한다. 막관통 도메인의 배향에 대해서는 거의 알려지지 않고 있지만, 아마도 로돕신의 배향과는 상당히 다를 것이다. 이러한 GPCR에 대한 리간드는 호르몬, 예컨대 글루카곤, 고나도트로핀(gonadotropin) 방출 호르몬 및 부갑성선 호르몬이다.
- [0010] - 패밀리 3 구성원은 또한 하나의 큰 세포외 도메인을 갖고, 이는 내부에 결합된 작동제에 의해 개폐될 수 있으므로 "파리지옥(Venus fly trap)"과 같은 기능을 한다. 패밀리 구성원은 대사조절형(metabotropic) 글루타메이트, Ca²⁺ 감지 및 γ-아미노부티르산(GABA: γ-aminobutyric acid) B 수용체이다.
- [0011] 전통적으로, 소분자가 GPCR에 대해 유도된 약물의 개발을 위해 사용되는데, 이는 약학 회사가 그들로 작업하는 역사적 이유를 가질뿐만 아니라, 보다 중요하게는 막관통 틈 내에 리간드 결합 부위를 갖는 패밀리 1 GPCR의 구조적 구속때문이다(Nat Rev Drug Discov. (2004) The state of GPCR research in 2004. Nature Reviews Drug Discovery GPCR Questionnaire Participants 3(7):575, 577-626). 이러한 이유로 인해, 상기 표적 부류에 대한 단클론 항체를 생성하는 것이 어렵거나 불가능한 것으로 입증되었다. 본 발명의 아미노산(및 특히 본 발명의 나노바디)은 그들이 연장된 CDR 루프를 경유하여 강내로 결합되는 본질적 특성을 사용하여 이러한 특별한 문제를 해결하였다(본원에서 추가로 기재된 바와 같다).
- [0012] 치료학적으로 관련된 GPCR의 몇몇 비제한적인 예는 예를 들면 다음과 같고, 이는 승인되거나 임상 개발중인 공지된 약물의 모든 표적이다. 괄호안의 글은 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 목적하는 작용을 나타낸다(즉, 작동제 또는 길항제로서):
- [0013] **클래스 A GPCR**
- [0014] - 무스카린성(muscarinic) M1 수용체
- [0015] - 아드레날린수용체
- [0016] - 히스타민 수용체
- [0017] - 5-HT GPCR
- [0018] - 카나비노이드(cannabinoid) 수용체
- [0019] - 클래스 A 호르몬 단백질 GPCR
- [0020] - 케모카인(chemokine)
- [0021] - 갈라닌(galanin)
- [0022] - 멜라노코르틴(melanocortin)
- [0023] - 신경펩티드 Y 수용체
- [0024] - 뉴로텐신(neurotensin) 수용체
- [0025] - 오피오이드(opioid)
- [0026] - 소마토스타틴(somatostatin)
- [0027] - 바소프레신(vasopressin) 유사 수용체
- [0028] - 프로스타노이드(prostanoid) 수용체
- [0029] **클래스 B GPCR**
- [0030] - ACTH 방출 인자 수용체(조정자);
- [0031] **클래스 C GPCR**

- [0032] - GABA B 수용체(작동제);
- [0033] - 대사조절형 글루타메이트 수용체
- [0034] 치료학적으로 관련된 GPCR의 몇몇 다른 비제한적 예는 표 C에 언급되어 있다. 인간 GPCR의 보다 광범위한 목록은 표 D에 제시되어 있다.
- [0035] 또한 푸신(fusin)으로도 지칭되는 CXCR4(CXC 케모카인 수용체)는, 램프구에 대해 강력한 주화성 활성이 부여된 분자인 스트로마 유래 인자 1(SDF-1:stromal-derived-factor-1, 또한 CXCL12로도 지칭됨)에 특이적인 알파 케모카인 수용체이다.
- [0036] 이러한 수용체는 HIV 단리물이 CD4+ T 세포를 감염시키기 위해 사용될 수 있는 몇몇 케모카인 수용체중 하나이다. 전통적으로, CXCR4를 사용하는 HIV 단리물은 T-세포 항성(tropic) 단리물로 공지되어 있다. 전형적으로 이들 바이러스는 감염시 늦게 발견된다. CXCR4를 사용하는 HIV의 출현이 면역 결핍의 결과인지 원인인지는 불분명하다.
- [0037] CXCR4의 리간드 SDF-1은 골수의 조혈 간세포로의 회귀 및 조혈 간세포 정지에서 중요한 것으로 공지되어 있다.
- [0038] 케모카인의 경우 드물게, SDF-1 및 CXCR4는 상대적으로 "일자일웅(monogamous)" 리간드-수용체 쌍이다(다른 케모카인은 꽤 "잡다한(promiscuous)" 방식으로 수개의 상이한 케모카인 수용체를 사용하는 경향이 있다).
- [0039] SDF-1 및 CXCR4 사이의 상호작용이 골수에서 조혈 간세포를 유지시키는데 중요한 역할을 하므로, CXCR4 수용체를 차단하는 약물은 말초 혈액 간세포로서 혈류내로 조혈 간세포를 "이동"시킬 수 있는 것으로 보인다. 말초 혈액 간세포 이동은 조혈 간세포 이식에서 매우 중요하고(수술로 수거된 골수의 이식에 대한 최근의 대안으로서), G-CSF와 같은 약물을 사용하여 현재 수행된다. G-CSF는 호중구(백혈 세포의 통상의 유형)에 대한 성장 인자이고, 골수에서 호중구 유도된 단백질분해효소, 예컨대 호중구 엘라스타아제의 활성을 증가시킴으로써 작용하여 SDF-1의 단백질 가수분해를 유도한다.

발명의 내용

- [0040] 본 발명의 폴리펩티드 및 조성물은 GPCR 매개 신호전달을 조정, 특히 저해 및/또는 방지하고/하거나, GPCR이 관여된 생물학적 경로를 조정하고/하거나, 이러한 신호전달 및 그들의 경로와 연관된 생물학적 기작, 반응 및 영향을 조정하기 위해 일반적으로 사용된다.
- [0041] 그러므로, 본 발명의 폴리펩티드 및 조성물은 GPCR 관련된 질환 및 질병의 예방 및 치료(본원에 정의된 바와 같다)를 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, "GPCR 관련된 질환 및 질병"은, 각각, 본 발명의 폴리펩티드 또는 조성물(특히 그의 약학적으로 활성인 양으로) 및/또는 GPCR 또는 GPCR이 관여된 생물학적 경로 또는 기작에 대해 활성인 공지된 활성 화학소(principle)(특히 그의 약학적으로 활성인 양으로)를 치료가 필요한 피험체(즉, 질환 또는 질병, 또는 그의 적어도 하나의 증후 및/또는 이러한 질병 또는 질환에 잘 걸리거나 그것이 진행될 위험을 가짐)에게 적합하게 투여함으로써 예방 및/또는 치료될 수 있는 질환 및 질병으로 정의될 수 있다. 이러한 GPCR 관련된 질환 및 질병의 예는 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이다.
- [0042] 따라서, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 예를 들면 그에 대한 제한없이, GPCR 매개 신호전달을 조정 할 수 있는 활성 화학소, 예컨대 상기 인용된 선행 기술에서 언급된 것으로 현재 예방되고 있거나 치료되고 있는 모든 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 상기와 같은 활성 화학소를 사용한 치료법이 현재 개발 중에 있거나, 제안되었거나, 또는 추후 제안되거나 개발되어질 모든 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하는 데 사용될 수 있을 것으로도 여겨진다. 또한, 본 발명의 폴리펩티드는, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 그의 바람직한 특성으로 인하여, 공지된 활성 화학소가 사용되고 있거나 제안되거나 개발되어질 질환 및 질병 이외의 질환 및 질병의 예방 및 치료에 사용될 수 있고/있거나: 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 기재된 질환 및 질병을 치료하는 신규 방법 및 요법을 제공할 수 있을 것으로 여겨진다.
- [0043] 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드의 기타 적용성 및 용도는 본원의 추가의 개시용으로부터 당업자에게 분명해질 것이다.
- [0044] 일반적으로, 본 발명의 목적은 GPCR 관련된 질환 및 질병, 및 본원에 언급된 추가의 질환 및 질병의 진단, 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있는 약리학적 활성 제제뿐만 아니라, 이를 포함하는 조성물을 제공하고; 이러한 제제 및 조성물의 투여 및/또는 사용을 포함한 상기 질환 및 질병의 진단, 예방 및/또는 치료를 위한 방법을 제공하는 것이다.

- [0045] 특히, 본 발명의 목적은 현재 사용되고/되거나 당분야에 공지된 제제, 조성물 및/또는 방법과 비교하여 특정한 이점을 갖는 이러한 약리학적 활성 제제, 조성물 및/또는 방법을 제공하는 것이다. 이들의 이점은 하기 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다.
- [0046] 보다 특히, 본 발명의 목적은 GPCR 관련된 질환 및 질병, 및 본원에 언급된 추가의 질환 및 질병의 진단, 예방 및/또는 치료를 위한 약리학적 활성 제제로서 사용될 수 있는 치료 단백질뿐만 아니라, 그를 포함하는 조성물을 제공하고; 이러한 치료 단백질 및 조성물의 투여 및/또는 사용을 포함하는 이러한 질환 및 질병의 진단, 예방 및/또는 치료를 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0047] 따라서, 본 발명의 구체적인 목적은 (본원에 정의된 바와 같은) GPCR, 특히 온혈 동물로부터의 GPCR, 보다 특히 포유동물로부터의 GPCR, 및 특히 인간 GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열을 제공하고; 적어도 하나의 이러한 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 그로 구성된 단백질 및 폴리펩티드를 제공하는 것이다.
- [0048] 특히, 본 발명의 구체적인 목적은 온혈 동물, 특히 포유동물, 보다 특히 인간에서 예방, 치료 및/또는 진단학적 사용에 적합한 상기와 같은 아미노산 서열, 및 상기와 같은 단백질 및/또는 폴리펩티드를 제공하는 것이다.
- [0049] 보다 특히, 본 발명의 구체적인 목적은 온혈 동물, 특히 포유동물, 보다 특히 인간에서 GPCR과 연관되고/되거나 GPCR에 의해 중재되는 하나 이상의 질병, 질환 또는 증상(예컨대 본원에 언급된 질병, 질환 및 증상)의 예방, 치료, 경감 및/또는 진단을 위해 사용될 수 있는 상기와 같은 아미노산 서열, 및 상기와 같은 단백질 및/또는 폴리펩티드를 제공하는 것이다.
- [0050] 본 발명의 구체적인 목적은 온혈 동물, 특히 포유동물, 보다 특히 인간에서 GPCR과 연관되고/되거나 GPCR에 의해 중재되는 하나 이상의 질환, 질병 또는 증상(예컨대 본원에 언급된 질병, 질환 및 증상)의 예방 및/또는 치료를 위한 약학적 조성물 또는 수의학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 상기와 같은 아미노산 서열, 및 상기와 같은 단백질 및/또는 폴리펩티드를 제공하는 것이다.
- [0051] 본 발명에서, 일반적으로, 이들 목적은 본원에 기재된 아미노산 서열, 단백질, 폴리펩티드, 및 조성물의 사용에 의해 달성된다.
- [0052] 일반적으로, 본 발명은 GPCR에 대해 유도되고(본원에 정의된 바와 같다)/되거나는 이에 특이적으로 결합할 수 있는(본원에 정의된 바와 같다) 아미노산 서열;뿐만 아니라, 적어도 하나의 이러한 아미노산 서열을 포함하는 화합물 및 구성물, 및 특히 단백질 및 폴리펩티드를 제공한다.
- [0053] 보다 특히, 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, 적합하게는 K_D 값(실제 값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로, IC_{50} 값으로서 측정되고/되거나 표현된다)로 GPCR에 결합될 수 있는 아미노산 서열;뿐만 아니라, 적어도 하나의 상기 아미노산 서열을 포함하는 화합물 및 구성물, 및 특히 단백질 및 폴리펩티드를 제공한다.
- [0054] 특히, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 그들이
- [0055] - 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/ℓ 이하, 및 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/ℓ 이하, 및 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/ℓ의 해리 상수(K_D)(즉, 10^5 내지 10^{12} ℓ/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} ℓ/몰 이상, 및 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} ℓ/몰의 회합 상수(K_A))로 GPCR에 결합하게 하고/하거나;
- [0056] - $10^2 M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 $10^7 M^{-1}s^{-1}$ 사이, 바람직하게는 $10^3 M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 $10^7 M^{-1}s^{-1}$ 사이, 보다 바람직하게는, $10^4 M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 $10^7 M^{-1}s^{-1}$ 사이, 예컨대 $10^5 M^{-1}s^{-1}$ 내지 약 $10^7 M^{-1}s^{-1}$ 사이의 k_{on} 속도로 GPCR에 결합하게 하고/하거나;
- [0057] - $1 s^{-1}$ ($t_{1/2} = 0.69 s$) 내지 $10^{-6} s^{-1}$ 사이(다수일의 $t_{1/2}$ 에 의한 거의 비가역적 복합체 제공), 바람직하게, $10^{-2} s^{-1}$ 내지 $10^{-6} s^{-1}$ 사이, 보다 바람직하게, $10^{-3} s^{-1}$ 내지 $10^{-6} s^{-1}$ 사이, 예컨대 $10^{-4} s^{-1}$ 내지 $10^{-6} s^{-1}$ 사이의 k_{off} 속도로 GPCR에 결합하게 하는 것이 바람직하다.
- [0058] 바람직하게는, 본 발명의 1가 아미노산 서열(또는 본 발명의 아미노산 서열을 오직 하나만을 포함하는 폴리펩티드)이 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는, 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도

로 GPCR에 결합하게 하는 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드가 GPCR에 결합하는 것에 관한 몇몇 바람직한 IC₅₀ 값은 본원의 추가 기재내용과 실시예로부터 분명해질 것이다.

[0060] GPCR로의 결합을 위해, 본 발명의 아미노산 서열은 대체적으로 그의 아미노산 서열에 하나 이상의 아미노산 잔기 또는 아미노산 잔기의 하나 이상의 신장부(즉, 각 "신장부"는 서로에 대해 인접하거나 서로에 대해 아주 근접한, 즉 아미노산 서열의 1차 또는 3차 구조로 2개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다)를 포함하는 데, 이를 통해 본 발명의 아미노산 서열은 GPCR에 결합할 수 있고, 따라서, 이러한 아미노산 잔기 또는 아미노산 잔기의 신장부는 GPCR로의 결합을 위한 "부위"(또한 본원에 "항원 결합 부위"로서도 지칭된다)를 형성한다.

[0061] 본 발명에 의해 제공된 아미노산 서열은 바람직하게는 본질적으로 단리된 형태(본원에 정의된 바와 같다)이거나; 또는 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하거나 본질적으로 그로 구성되고, 임의적으로는 하나 이상의 추가의 아미노산 서열(임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커를 통해 연결된다)을 포함할 수 있는 본 발명의 단백질 또는 폴리펩티드(본원에 정의된 바와 같다)의 일부를 형성한다. 예를 들면, 제한없이, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열은 단백질 또는 폴리펩티드(이는 임의적으로 결합 단위로서 작용할 수 있는 하나 이상의 추가의 아미노산(즉, GPCR 이외의 하나 이상의 다른 표적에 대해 유도된 것)을 포함할 수 있다)에서 결합 단위로서 사용되어, 본원에 기재된 바와 같은 모든 본 발명의 1가, 다가 또는 다중특이적 폴리펩티드를 각각 제공할 수 있다. 이러한 단백질 또는 폴리펩티드는 또한 본질적으로 단리된 형태(본원에 정의된 바와 같다)일 수 있다.

[0062] 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 그 자체로서 임의의 기타 다른 아미노산 서열 또는 쇄에 이황화 가교를 통해 연결되지 않는 단일 아미노산 쇄(그러나 하나 이상의 문자내 이황화 가교를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 것과 같은 나노바디는 때때로 CDR3과 CDR1 또는 FR2 사이에 이황화 가교를 포함할 수 있다)로 본질적으로 구성되는 것이 바람직하다. 그러나, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열이 서로 및/또는 다른 아미노산 서열에 (예를 들어, 이황화 가교를 통해) 연결되어 본 발명에 또한 유용할 수도 있는 웨პ티드 구성물(예를 들면, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, ScFv 구성물, "디아바디(diabody)" 및 기타 다른 다중특이적 구성물; 예를 들면, 문헌[Holliger and Hudson, Nat Biotechnol. 2005 Sep;23(9): 1126-36] 참조)을 제공할 수 있다는 것에 주목하여야 한다.

[0063] 일반적으로, 본 발명의 아미노산 서열(또는 이를 포함하는 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드)이 피험체에게 투여되도록 의도되는 경우(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 및/또는 진단학적 목적용으로 투여되는 경우), 아미노산 서열은 상기 피험체에서 천연적으로 발생되지 않거나; 또는 상기 피험체에서 천연적으로 발생될 경우, 본질적으로 단리된 형태(본원에 정의된 바와 같다)인 것이 바람직하다.

[0064] 또한 당업자라면, 약학적 용도를 위한 본 발명의 아미노산 서열(뿐만 아니라 이를 포함하는 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드)은 인간 GPCR에 대해 유도되는 것이 바람직한 반면; 수의학적 목적을 위한 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 바람직하게는 치료하고자 하는 종으로부터의 GPCR에 대해 유도되거나, 치료하고자 하는 종으로부터의 GPCR과 적어도 교차 반응하는 것이 바람직하다는 것을 분명히 알 것이다.

[0065] 추가로, 본 발명의 아미노산 서열은 임의적으로 GPCR에 대한 결합을 위해 적어도 하나의 결합 부위 이외에도 기타 다른 항원, 단백질 또는 표적에 대해 결합하기 위한 하나 이상의 추가의 결합 부위를 포함할 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드, 및 이를 포함하는 조성물의 유효성은 그가 관여하는 특정 질환 또는 질병에 따라서 임의의 적합한 시험관내 분석법, 세포 기반 분석법, 생체내 분석법 및/또는 자체 공지된 동물 모델, 또는 그의 임의의 조합을 사용하여 테스트될 수 있다. 적합한 분석법 및 동물 모델은 당업자에게 분명해질 것이고, 예를 들면, 제노푸스(Xenopus) 난모세포에서의 수용체의 발현을 포함하고, 이후 많은 GPCR의 이온 채널로의 커플링에 의해 이를 GPCR의 활성화 또는 저해가 난모세포에서 전압 클램핑(clamping) 기법을 통해 모니터링될 수 있다. 이종성 GPCR은, 외인성, GPCR 코딩 mRNA를 난모세포내로 주사한 후 20개의 난모세포의 내인성 세포 조직(machinery)이 수용체가 혈장 막내로 이식되고 삽입되는 것을 허용함으로써, 난모세포에서 기능적으로 발현될 수 있다(예를 들어, 문헌[Houamed et al., Science 252:1318-21, 1991]; [Dahmen et al., J. Neurochem. 58:1176-79, 1992]을 참조한다). 수용체의 기능적 발현 이후에, 막관통 전도도 변화를 유도하는 리간드의 능력은 막 전위의 탈분극 또는 과분극을 탐지할 수 있는 2개의 전극 전압 클램프 시스템을 통해 관찰될 수 있다(상기 문헌[Dahmen et al.]).

[0066] GPCR를 스크리닝하는 다른 기법이, 예를 들면 본원에 인용된 편람, 참조문헌 및 선행 기술로부터 당업자에게 분

명해질 것이다. 이를 들면, 문헌[Lundstrom et al., J Struct Funct Genomics. 2006 Nov 22; [Epub ahead of print]에서 사용된 바와 같고 문헌[Andre et al., Protein Sci 5:1115 (2006)]; [Hassaine et al., (2006) Prot Purif Expr 45:343]; [Nicholson et al. J Pharmacol Exp Ther. 2006 May;317(2):771-7. [Epub 2006 Jan 25].] 및 [Villardaga et al., J Biol Chem. 2001 Sep 7;276(36):33435-43. Epub 2001 May 31]에 기재된 바와 같은, 이를 들면 문헌[Hovius et al., (1998) J Neurochem 70:824]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 막 제조물을 사용하는 방사선리간드 결합 분석법이 포함된다. GPCR을 스크리닝하기 위한 몇몇 HTS 기법은 문헌[Jacoby et al]의 표 4에 언급되어 있다.

[0067] 또한, 본 발명에 따라, 제1 종의 온혈 동물로부터 유래된 GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 하나 이상의 기타 다른 종의 온혈 동물로부터 유래된 GPCR과 교차 반응성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 예를 들면, 인간 GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 하나 이상의 다른 종의 영장류(예컨대, 제한없이, 마카카(*Macaca*) 속으로부터의 원숭이(예컨대, 특히, 사이노몰구스 원숭이(*마카카 파시콜라리스* (*Macaca fascicularis*)) 및/또는 레서스(*rhesus*) 원숭이(*마카카 물라타*(*Macaca mulatta*)) 및 개코원숭이(baboon)(파피오 우르시너스(*Papio ursinus*))로부터 유래된 GPCR, 및/또는 질환을 위한 동물 모델(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼, 돼지 또는 개), 특히, GPCR과 연관된 질환 및 질병을 위한 동물 모델(예컨대, 본원에 언급된 종 및 동물 모델)에서 종종 사용되는 하나 이상의 종의 동물로부터 유래된 GPCR과 교차 반응성을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 이와 관련하여, 존재할 경우 이러한 교차 반응성은, 인간 GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 상기 질환 모델에서 테스트될 수 있도록 하기 때문에 약물 개발에 있어서 이점을 가질 수 있다는 것이 당업자에게는 분명해질 것이다.

[0068] 보다 일반적으로, 다수 종의 포유동물로부터 유래된 GPCR과 교차 반응성인 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 이러한 아미노산 서열 또는 폴리펩티드가 다수 종간에 걸쳐 사용될 수 있도록 허용하므로, 대체적으로 수의학적 적용 분야에 사용하기에 유리할 것이다. 따라서, 1종의 동물로부터 유래된 GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열 및 폴리펩티드(예컨대, 인간 GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열 및 폴리펩티드)의 사용이 치료하고자 하는 종에서 원하는 효과를 제공하는 한, 이러한 아미노산 서열 및/또는 폴리펩티드가 동물의 또 다른 종의 치료에 사용될 수 있음은 본 발명의 범주 내에 또한 포함된다.

[0069] 본 발명은 그의 광범위한 의미에서 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드를 유도하는 GPCR의 특정 항원 결정자, 에피토프, 부분, 도메인, 서브유닛 또는 입체구조(적용 가능한 경우)로 특히 제한되거나 이로 한정되지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 아미노산 서열은 적합한 발현 시스템에서 발현되거나 적합한 세포 또는 세포 분별물에서 단리된 GPCR로 포유동물(예컨대, 카멜리드(Camelid))을 적절하게 면역화함으로써 생성할 수 있다. 특히, 본 발명의 아미노산 서열은 리폴딩된(refolded)(예를 들면 문헌[Kiefer, Biochim. Biophys. Acta, 1610 (2003), 57-62]에 기재된 기법을 사용하여) GPCR(또는 그의 적합한 부분 또는 단편)에 대해 생성될 수 있고, 리폴딩된 GPCR에 대해 유도되고/되거나 이에 대해 생성된 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

[0070] 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 일반적으로 임의의 원하는 GPCR에 대해 유도될 수 있고, 특히 적어도 하나의 세포외 루프 또는 도메인을 갖는 GPCR에 대해 유도될 수 있다. 이러한 GPCR의 예는 본원에 인용된 선행 기술에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다.

[0071] 본 발명의 구체적인 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 세포의 표면 상에 발현된 GPCR 및/또는 GPCR의 세포외 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해 유도될 수 있다(본원에 정의된 바와 같다). 예를 들면, 이러한 아미노산 서열은 GPCR을 갖는 세포 또는 세포 분별물 또는 그의 표면으로 포유동물(예컨대 카멜리드)을 적절하게 면역화함으로써 생성될 수 있다.

[0072] 특히, 이러한 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 적어도 하나의 세포외 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해 유도되고(본원에 정의된 바와 같다), 추가로 본 발명의 상기 아미노산 서열 또는 폴리펩티드가 상기 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7을 조정할 수 있도록(본원에 정의된 바와 같다) 하는 것이 바람직하다. 보다 특히, 이러한 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 적어도 하나의 세포외 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해 유도되고(본원에 정의된 바와 같다); 추가로 본 발명의 상기 아미노산 서열 또는 폴리펩티드가 상기 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7을 (전체적으로 또는 부분적으로) 차단할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

[0073] 본 발명의 상기 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또

는 인간 CXCR7의 임의의 적합한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해 유도될 수 있지만, 바람직하게는 막관통 도메인의 세포외 부분중 하나 또는 보다 바람직하게는 막관통 도메인을 연결하는 세포외 루프중 하나에 대해 유도된다.

[0074] 이러한 적합한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프의 아미노산 서열은 적합한 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 아미노산 서열을 카이트-둘리틀(Kyte-Doolittle) 분석에 의해 분석함으로써; 동일한 (하위)패밀리에 속하는 GPCR를 정렬하고 다양한 막관통 도메인 및 세포외 부분, 영역, 도메인 또는 루프를 확인함으로써; TMAP-분석에 의해; 또는 그의 임의의 적합한 조합에 의해 얻을 수 있다. 본 발명은 또한 이러한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프에 대해 유도되고/되거나 이에 대해 생성되는(및/또는 이러한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프의 적합한 부분 또는 단편에 대해, 및/또는 이러한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프로부터 유도되거나 이에 기초한 합성 또는 반합성 웨პ티드에 대해 유도되고/되거나 이에 대해 생성되는) 아미노산 서열(본원에 추가로 정의된 바와 같다)에 관한 것이다.

[0075] 특히, 본 발명의 아미노산 및 폴리웨პ티드는, 그들이

[0076] - 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/ℓ 이하, 및 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/ℓ 이하, 및 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/ℓ 의 해리 상수(K_D)로(즉, 10^5 내지 10^{12} ℓ/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} ℓ/몰 이상, 및 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} ℓ/몰의 회합 상수(K_A)로) GPCR(본원에 기재된 바와 같다)의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 결합하게 하고/하거나;

[0077] - $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 사이, 바람직하게는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 사이, 보다 바람직하게는, $10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 사이, 예컨대 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 사이의 k_{on} 속도로 GPCR(본원에 기재된 바와 같다)의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 결합하게 하고/하거나;

[0078] - 1 s^{-1} ($t_{1/2} = 0.69 \text{ s}$) 내지 10^{-6} s^{-1} 사이(다수일의 $t_{1/2}$ 에 의한 거의 비가역적 복합체 제공), 바람직하게는 10^{-2} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 사이, 보다 바람직하게, 10^{-3} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 사이, 예컨대 10^{-4} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 사이의 k_{off} 속도로 GPCR(본원에 기재된 바와 같다)의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 결합하게 하는 것이 바람직하다.

[0079] 바람직하게는, 본 발명의 1가 아미노산 서열(또는 본 발명의 아미노산 서열을 오직 하나만을 포함하는 폴리웨პ티드)이 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 GPCR(본원에 기재된 바와 같다)의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 결합하게 하는 것이 바람직하다.

[0080] 또한, 상기 양태에 따라서, 본 발명의 임의의 다가 또는 다중특이적(본원에 정의된 바와 같다) 폴리웨პ티드는 또한 동일한 항원 상에서 둘 이상의 상이한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해, 예를 들면 2개의 상이한 세포외 루프에 대해, 막관통 도메인의 2개의 상이한 세포외 부분에 대해, 또는 하나의 세포외 루프 및 하나의 세포외 루프에 대해 적합하게 유도될 수도 있다. 이러한 본 발명의 다가 또는 다중특이적 폴리웨პ티드는 또한 원하는 GPCR에 대한 증가된 결합활성 및/또는 개선된 선택도, 및/또는 이러한 다가 또는 다중특이적 폴리웨პ티드의 사용에 의해 수득될 수 있는 임의의 다른 원하는 특성 또는 원하는 특성들의 조합된 특성을 가질 수도 있다(또는 이에 대해 조작되고/되거나 선택될 수도 있다).

[0081] 일반적으로, GPCR의 세포외 루프 또는 도메인(또는 그로부터 유도되거나 이에 기초한 작은 웨პ티드)에 대해 유도되고/되거나, GPCR의 세포외 루프 또는 도메인에 대해 스크리닝되거나, 이를 사용하여 선택되고/되거나 이에 대해 생성되는 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리웨პ티드는 또한 세포의 표면 상에 존재하는 GPCR(또는 그의 적어도 하나의 서브유닛)의 일부를 형성하는 이러한 세포외 루프 또는 도메인(또는 그로부터 유도된 웨პ티드)에 결합(특히, 본원에 정의된 바와 같이 특이적으로 결합)될 것으로도 기대된다. 따라서, 이러한 세포외 루프 또는 도메인(그로부터 유도된 웨პ티드)는 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리웨პ티드를 생성하기 위한 방법(본원에 정의된 바와 같다)에서 특별한 용도를 나타낼 수 있고; 이러한 방법 및 용도는, 이러한 세포외 루프, 도메인 또는 그로부터 유도되는 웨პ티드에 대해 유도되고/되거나 생성되는 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리웨პ티드와 마찬가지로, 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

[0082] 예를 들면, 이러한 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다:

[0083] a) 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 적합한 항원으로, 또는 그로부터 유도되거나 그에 기초한 적합한 웹티드로, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 면역 반응이 야기되도록 카멜리드를 적합하게 면역화하는 단계. 항원은 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대해 면역 반응을 유발할 수 있는 임의의 적합한 항원일 수 있고; 예컨대, 예를 들면 제한없이, 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포, 그의 세포 벽 단편 또는 이러한 세포로부터 유도된 임의의 다른 적합한 제조물, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에 갖는 비허클, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 GPCR, 예를 들어, 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 서브유닛 또는 서브유닛의 단편, 또는 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)(의 아미노산 서열)을 포함하고/하거나 이에 기초한 합성 또는 반합성 웹티드이고, 보다 바람직하게는 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포(예를 들어 HEK293)이고;

[0084] b) 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 결합을 위해, 상기 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7을 과발현하는 상이한(면역화에 사용되는 것과 상이한) 수개의 세포 유형의 세포막 제조물을 사용하여 선택하는 단계. 이는 예를 들면 그들의 표면 상에서 중쇄 항체를 발현하는 세포의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리로부터 선택하고(예를 들어 적절하게 면역화된 카멜리드로부터 수득된 B 세포), 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해서 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용함으로써; 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해서 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열의 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써; 또는 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해서 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열을 코딩하는 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써 수행될 수 있고; 이들 모두는 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있고; 임의적으로

[0085] c) 계면활성제 없이 완충액, 예컨대 PBS로 단지 온화하게(mildly) 세척하는 단계: 이 방법은 자체 공지된 하나 이상의 다른 적합한 단계를 추가로 임의적으로 포함할 수 있고, 예컨대 예를 들면 제한없이, 친화도 증진 (affinity maturation) 단계, 원하는 아미노산 서열을 발현시키는 단계, 원하는 항원(이 경우, GPCR)에 대한 결합 및/또는 활성에 대해 스크리닝하는 단계, 원하는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 결정하는 단계, 하나 이상의 인간화 치환기를 도입하는 단계(예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같다), 적합한 다가 및/또는 다중특이적 포맷으로 포맷팅(formatting)하는 단계, 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 특성에 대해 스크리닝하는 단계(즉, 적합한 분석법, 예컨대 본원에 기재된 분석법을 사용하여); 및/또는 임의의 적합한 순서로의 하나 이상의 상기 단계중 임의의 적합한 조합 단계이다.

[0086] 이러한 방법 및 이러한 방법을 통해 수득된 아미노산 서열뿐만 아니라, 이를 포함하거나 본질적으로 그로 구성된 단백질 및 폴리펩티드는 추가로 본 발명의 양태를 형성한다.

[0087] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 GPCR에 내인성 작동제와 동일한 부위(즉, 오르토스테릭(orthosteric) 부위)에서 결합하여, 수용체 신호전달을 활성화 또는 증가시키거나; 다르게는 수용체 신호전달을 감소 또는 저해할 수 있다.

[0088] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 그들이 GPCR의 구조적 활성을 차단하는 방식으로 GPCR에 결합할 수도 있다.

[0089] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 그들이 알로스테릭(allosteric) 조절을 중재하는 방식으로 GPCR에 결합(예를 들어 알로스테릭 부위에서 GPCR에 결합)할 수 있다. 이러한 방식으로, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 수용체에서 상이한 영역(예를 들어 알로스테릭 부위)에 결합함으로써 수용체 기능을 조절할 수 있다. 예를 들면 문헌[George et al., Nat Rev Drug Discov 1:808-820 (2002)]; [Kenakin, Trends Pharmacol Sci 25:186-192 (2002)] 및 [Rios et al., Pharmacol Ther 92:71-87 (2001)]을

참조한다.

- [0090] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 그들이 GPCR의 기능적 동종이량체 또는 이종이량체의 조립을 저해하거나 증진시키는 방식으로 GPCR에 결합할 수 있다.
- [0091] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 GPCR 매개 신호전달의 기간을 연장시키는 방식으로 GPCR에 결합할 수도 있다.
- [0092] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 수용체 리간드 친화도를 증가시킴으로써 수용체 신호전달을 증진시킬 수도 있다.
- [0093] GPCR 또는 그의 리간드에 대해 유도되는 본 발명의 폴리펩티드는 또한 리간드를 오르토스테릭 부위에 가교결합 시킴으로써 GPCR로의 리간드의 결합을 증진시키고/시키거나; 오르토스테릭 부위로의 리간드의 결합을 안정화시킨다. 따라서, 본 발명의 추가의 양태는 GPCR 단백질 가수분해효소에 대한 본 발명의 적어도 하나의 아미노산 서열(예컨대 나노바디) 및 그의 천연 리간드에 대한 적어도 하나의 결합 단위를 포함하는 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드(본원에 정의된 바와 같다)에 관한 것이다. 이러한 다중특이적 단백질은 추가로 본원에 기재된 바와 같다.
- [0094] 또한, 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명하듯이, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는, 그들이 유도되는 GPCR 및 그들의 목적하는(치료학적) 효과에 의존하여, GPCR(및/또는 GPCR의 리간드) 및/또는 이와 연관된 생물학적 기능, 경로, 기작, 효과, 신호전달 또는 반응의(전체적 또는 부분적) 작동제, (전체적 또는 부분적, 및 경쟁적 또는 비경쟁적) 길항제 또는 역 작동제로서 작용할 수 있다. 이들은 또한 비가역적으로 작용할 수 있지만, 가역적 방식으로 작용하는 것이 바람직하다.
- [0095] 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 본 발명의 GPCR의(전체적 또는 부분적, 및 경쟁적 또는 비경쟁적) 길항제 또는 역 작동제이고, 보다 바람직하게는 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 본 발명의 GPCR의(전체적 또는 부분적, 및 경쟁적 또는 비경쟁적) 길항제 또는 역 작동제인 나노바디이다.
- [0096] 본 발명의 결과에 따르면, 1가 및/또는 다가 포맷의 나노바디, 및 가능하게는 또한 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는, 구성적 활성 GPCR에 대한 중성 길항제 또는 역 작동제로서 작용할 수 있어서 나노바디 플랫폼(platform)의 넓은 적용성을 보여준다. 최다판매 GPCR 약물중 상당수가 중성 길항제보다는 역 작동제로서 행동하고(Milligan G. (2003). Mol. Pharmacol. 64:1271-1276), 이는 암을 비롯한 몇몇 질환에 대한 중성 길항제와 비교하여 특이적인 치료 이점을 가질 수 있는 것으로 주장되었다(Kenakin T. (2004). Mol. Pharmacol. 65:2-11). 추가로, 역 작동제는 다른 기능을 저해하기 위해 중성 길항제에 비해 탁월할 수 있다.
- [0097] 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드는 "단클론" 아미노산 서열 또는 폴리펩티드이고, 이는 적어도 상기 단백질 또는 폴리펩티드에 존재하는 GPCR에 대해 유도된 하나 이상의 아미노산 서열 각각(및 바람직하게는 상기 단백질 또는 폴리펩티드에 존재하는 모든 면역글로불린 서열)은 당업자에 의해 대체적으로 이해되는 바와 같이 "단클론성"임을 의미한다. 이와 관련하여, 그러나, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명은 동일한 GPCR의 상이한 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프, 및 특히 동일한 GPCR의 상이한 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 에피토프에 대해 유도되는 둘 이상의 면역글로불린 서열(및 특히 단클론 면역글로불린 서열)을 포함하는 다가 또는 다중특이적 단백질을 분명히 포함한다.
- [0098] 또한, 적용 가능한 경우, 본 발명의 아미노산 서열이 GPCR의 2개 이상의 항원 결정자, 에피토프, 부분, 도메인, 서브유닛 또는 입체구조에 결합할 수 있음을 본 발명의 범주 내에 포함된다. 이러한 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및/또는 폴리펩티드가 결합하는 GPCR의 항원 결정자, 에피토프, 부분, 도메인 또는 서브유닛은 본질적으로 동일하거나(예를 들면, GPCR이 반복된 구조적 모티프를 포함하거나 다량체 형태로 존재하게 되는 경우), 또는 상이할 수 있다(후자의 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 GPCR의 이러한 상이한 항원 결정자, 에피토프, 부분, 도메인 또는 서브유닛에 동일하거나 상이한 친화도 및/또는 특이성을 갖고 결합할 수 있다). 또한, 예를 들면, GPCR이 활성화된 입체구조로 및 불활성화된 입체구조로 존재할 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 이를 입체구조 중 어느 하나에 결합할 수 있거나, 이를 입체구조 양자 모두에 결합할 수 있다(즉, 동일하거나 상이한 친화도 및/또는 특이성을 갖고 결합할 수 있다). 또한, 예를 들면, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 그것이 적합한 리간드에 결합되는 GPCR의 입체구조에 결합할 수 있거나, 적합한 리간드에 결합되지 않는 GPCR의 입체구조에 결합할 수 있거나, 이러한 입체구조 두 가지 모두에 결합할 수 있다(즉, 동일하거나 상이한 친화도 및/또는 특이성을 갖고 결합할 수 있다).

[0099]

또한, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 일반적으로 GPCR의 모든 자연 발생 유사체 또는 합성 유사체, 변이체, 돌연변이체, 대립인자, 부분 및 단편; 또는 적어도 GPCR(예로서, 야생형 GPCR) 중 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 결합하게 되는 항원 결정자(들) 또는 에피토프(들)와 본질적으로 동일한 하나 이상의 항원 결정자 또는 에피토프를 포함하는 GPCR의 이러한 유사체, 변이체, 돌연변이체, 대립인자, 부분 및 단편에 결합하게 될 것으로 기대된다. 다시, 이러한 경우에, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 본 발명의 아미노산 서열이 (야생형) GPCR에 결합할 때의 친화도 및 특이성과 동일하거나 상이한(즉, 보다 높거나 낮은) 친화도 및/또는 특이성으로 상기 유사체, 변이체, 돌연변이체, 대립인자, 부분 및 단편에 결합할 수 있다. 또한 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 GPCR의 몇몇 유사체, 변이체, 돌연변이체, 대립인자, 부분 및 단편에는 결합하지만 다른 것에는 결합하지 않는다는 것이 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0100]

GPCR이 단량체 형태로 및 하나 이상의 다량체 형태로 존재하는 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 단량체 형태의 GPCR에만 결합하거나, 다량체 형태의 GPCR에만 결합하거나, 단량체 및 다량체 형태 양자 모두에 결합하는 것은 본 발명의 범주내에 속한다. 다시, 이러한 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 본 발명의 아미노산 서열이 다량체 형태에 결합하는 친화도 및 특이성과 동일하거나 상이한(즉, 더 높거나 더 낮은) 친화도 및/또는 특이성을 갖고 단량체 형태에 결합할 수 있다.

[0101]

또한, GPCR은 다른 단백질 또는 폴리펩티드와 회합되어 단백질 복합체를 형성할 경우(예를 들어 다중 서브유닛과 함께), 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 GPCR에 그의 회합되지 않은 상태로 결합하거나, GPCR에 그의 회합된 상태로 결합하거나, 두 형태로 결합하는 것은 본 발명의 범주에 속한다. 이러한 모든 경우, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드가 GPCR에 그의 단량체성의 회합되지 않은 상태로 결합하는 친화도 및 특이성과 동일하거나 상이한(즉, 더 높거나 더 낮은) 친화도 및/또는 특이성을 갖고 이러한 다량체 또는 회합된 단백질 복합체에 결합할 수 있다.

[0102]

또한, 당업자에게 분명한 바와 같이, GPCR에 대한 둘 이상의 아미노산 서열을 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드는 상응하는 단량체성 아미노산 서열(들)에 비해 더 높은 결합활성을 갖고 결합할 수 있다. 예를 들면, 제한없이, GPCR의 상이한 에피토프에 대한 둘 이상의 아미노산 서열을 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드는 상이한 단량체들 각각에 비해 더 높은 결합활성을 갖고 결합할 수 있고(대체적으로 그러할 것이고), GPCR에 대한 둘 이상의 아미노산 서열을 포함하는 단백질 및 폴리펩티드는 GPCR의 다량체에 더 높은 결합활성을 갖고 결합할 수 있다(대체적으로 그러할 것이다).

[0103]

일반적으로, 본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드는, 당업자에게 분명하듯이, 생물학적 및/또는 치료학적 관점에서 가장 관련있는 GPCR의 그러한 형태(단량체, 다량체 및 회합된 형태)에 적어도 결합할 것이다.

[0104]

본 발명의 아미노산 서열 및 폴리펩티드의 부분, 단편, 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및/또는 유도체를 사용하고/하거나, 이러한 부분, 단편, 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및/또는 유도체 중 하나 이상을 포함하거나 본질적으로 그로 구성된 단백질 또는 폴리펩티드를 사용하는 것은, 이들이 본원에 포함되어 있는 용도에 적합하다면 본 발명의 범주내에 역시 포함된다. 이러한 부분, 단편, 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및/또는 유도체는 대체로 GPCR에 대한 결합을 위해 기능적 항원 결합 부위(종 적어도 일부분)를 포함할 것이며; 보다 바람직하게는, GPCR에 특이적인 결합을 할 수 있을 것이며; 보다 더 바람직하게는, 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합할 수 있다. 이러한 부분, 단편, 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및/또는 유도체의 몇몇 비제한적인 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다. 본 발명의 추가의 단편 또는 폴리펩티드는 또한 적어도 하나의(더 작은) (본원에서 기재된) 부분 또는 단편을 적합하게 조합함으로써(즉, 연결하여 또는 유전적 융합에 의해) 제공할 수 있다.

[0105]

추가로 본원에 기재될, 본 발명의 하나의 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 이러한 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및 유도체는 그들이 유도되어진 아미노산 서열과 비교하여 혈청(본원에 추가로 기재된 바와 같다)에서 증가된 반감기를 갖는다. 예를 들면, 본 발명의 아미노산 서열은 반감기를 연장시키는 하나 이상의 기 또는 부분(예컨대 PEG)에 연결되어(화학적으로 또는 다르게), 반감기가 증가된 본 발명의 아미노산 서열의 유도체를 제공한다.

[0106]

하나의 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 본 발명의 아미노산 서열은 면역글로불린 폴드를 포함하는 아미노산 서열이거나, 적합한 조건(예컨대, 생리학적 조건)하에 면역글로불린 폴드를 형성할 수 있는(즉, 폴딩에 의해)

아미노산 서열일 수 있다. 무엇보다도 문헌[Halaby et al., J. (1999) Protein Eng. 12, 563-71]을 참조한다. 바람직하게는, 면역글로불린 폴드를 형성하도록 적합하게 폴딩될 경우, 이러한 아미노산 서열은 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있고(본원에 정의된 바와 같다); 보다 바람직하게는 GPCR에 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합할 수 있다. 또한 이러한 아미노산 서열의 부분, 단편, 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자 및/또는 유도체는, 그들이 면역글로불린 폴드를 포함하거나 적합한 조건하에 면역글로불린 폴드를 형성할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

[0107] 특히, 제한없이, 본 발명의 아미노산 서열은 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성된 아미노산 서열; 또는 이러한 아미노산 서열의 임의의 적합한 단편(이는, 추가로 본원에 기재된 바와 같이, 대체적으로 CDR들 중 적어도 1개를 형성하는 아미노산 잔기의 적어도 일부를 포함할 것이다)일 수 있다.

[0108] 본 발명의 아미노산 서열은 특히 면역글로불린 서열 또는 그의 적합한 단편, 및 보다 특히 면역글로불린 가변 도메인 서열 또는 그의 적합한 단편, 예컨대 경쇄 가변 도메인 서열(예를 들어, V_L -서열) 또는 그의 적합한 단편; 또는 중쇄 가변 도메인 서열(예를 들어, V_H -서열) 또는 그의 적합한 단편이다. 본 발명의 아미노산 서열이 중쇄 가변 도메인 서열인 경우, 이는 종래의 4-쇄 항체로부터 유도된 중쇄 가변 도메인 서열(예컨대, 제한없이, 인간 항체로부터 유도된 V_H 서열), 또는 소위 "중쇄 항체"(본원에 정의된 바와 같다)로부터 유도된 소위 V_{HH} -서열(본원에 정의된 바와 같다)일 수 있다.

[0109] 그러나, 본 발명은 본 발명의 아미노산 서열(또는 이를 발현시키기 위해 사용된 본 발명의 뉴클레오티드 서열)의 기원에 대하여 제한되지 않을뿐만 아니라, 본 발명의 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열이 발생되거나 수득되는(발생되거나 수득되어 온) 방식에 대하여도 제한되지 않음에 주목하여야 한다. 따라서, 본 발명의 아미노산 서열은 자연 발생 아미노산 서열(임의의 적합한 종으로부터 발생된 것)이거나 합성 또는 반합성 아미노산 서열일 수 있다. 본 발명의 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 아미노산 서열은 자연 발생 면역글로불린 서열(임의의 적합한 종으로부터)이거나 합성 또는 반합성 면역글로불린 서열일 수 있고, 제한되는 것은 아니지만, "인간화된"(본원에 정의된 바와 같다) 면역글로불린 서열(예컨대, 부분적으로 또는 전체적으로 인간화된 마우스 또는 토끼 면역글로불린 서열, 특히 부분적으로 또는 전체적으로 인간화된 V_{HH} 서열 또는 나노바디), "카멜화된"(본원에 정의된 바와 같다) 면역글로불린 서열뿐만 아니라, 예컨대 친화도 증진(예를 들면, 합성, 무작위 또는 자연 발생 면역글로불린 서열로부터 출발), CDR 그라프팅, 베너링, 상이한 면역글로불린 서열로부터 유래된 단편들의 조합, 중첩 프라이머를 사용한 PCR 조립, 및 당업자에게 공지된 면역글로불린 서열을 공학처리 하기 위한 유사 기법; 또는 상기 기재된 기법 중 어느 것의 임의의 적합한 조합 등의 기법에 의해 수득된 면역글로불린 서열이 포함된다. 예를 들면 표준 편람뿐만 아니라, 추가의 개시내용 및 본원에 언급된 선행 기술을 참조한다.

[0110] 유사하게, 본 발명의 뉴클레오티드 서열은 자연 발생 뉴클레오티드 서열 또는 합성 또는 반합성 서열일 수 있고, 예를 들면 적합한 자연 발생 주형(예를 들어, 세포로부터 단리된 DNA 또는 RNA)으로부터 PCR에 의해 단리된 서열, 라이브러리(특히, 발현 라이브러리)로부터 단리되어진 뉴클레오티드 서열, 자연 발생 뉴클레오티드 서열내로 돌연변이를 도입하여(자체 공지되어 있는 적합한 기법, 예컨대 미스매치 PCR을 사용) 제조된 뉴클레오티드 서열, 중첩 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 제조된 뉴클레오티드 서열, 또는 자체 공지되어 있는 DNA 합성을 위한 기법을 사용하여 제조된 뉴클레오티드 서열이다.

[0111] 본 발명의 아미노산 서열은 특히 도메인 항체(또는 도메인 항체로서 사용하기에 적합한 아미노산 서열), 단일 도메인 항체(또는 단일 도메인 항체로서 사용하기에 적합한 아미노산 서열), "dAb"(또는 dAb로서 사용하기에 적합한 아미노산 서열) 또는 나노바디(Nanobody)TM(본원에 정의된 바와 같고, 제한하는 것은 아니지만, V_{HH} 서열을 포함); 기타 단일 가변 도메인, 또는 그의 임의의 적합한 단편이다. (단일) 도메인 항체에 대한 일반적 설명을 위해, 또한 상기 인용된 선행 기술뿐만 아니라, EP 제0 368 684호를 참조한다. "dAb"라는 용어를 위해, 예를 들면 문헌[Ward et al., Nature 1989 Oct 12; 341 (6242): 544-6], [Holt et al., Trends Biotechnol., 2003, 21(11):484-490];뿐만 아니라, 예를 들면 WO 제06/030220호, WO 제06/003388호 및 다른 공개된 특히 출원(Domantis Ltd.)들을 참조한다. 또한, 본 발명과 관련하여 포유동물 기원이 아니기 때문에 덜 바람직할지도로, 단일 도메인 항체 또는 단일 가변 도메인은 특정 종의 상어로부터 유도될 수 있음을 주지해야 한다(예를 들면, 소위 "IgNAR 도메인," 예를 들면 WO 제05/18629호 참조).

- [0112] 특히, 본 발명의 아미노산 서열은 나노바디™(본원에 정의된 바와 같다) 또는 그의 적합한 단편일 수 있다. [주: 나노바디™, 나노바디즈(Nanobodies)™ 및 나노클론(Nanoclone)™은 아블린스 엔.브이.(Ablynx N.V.)의 등록된 상표명이다]. GPCR에 대해 유도된 상기와 같은 나노바디는 또한 "본 발명의 나노바디"로서 본원에 지칭될 것이다.
- [0113] 나노바디에 대한 일반적인 설명을 위해, 하기의 추가의 개시내용뿐만 아니라, 본원에 인용된 선행 기술을 참조한다. 그러나, 이와 관련하여, 본 개시내용과 선행 기술은 주로 소위 " V_{H3} 부류"의 나노바디(즉, V_{H3} 부류의 인간 생식계열 서열과 고도한 서열 상동성을 갖는 나노바디, 예컨대 DP-47, DP-51 또는 DP-29)에 대해 주로 설명하였음을 주지해야 하고, 이 나노바디는 본 발명의 바람직한 양태를 형성한다. 그러나, 본 발명은 그의 광범위한 의미에서 일반적으로 GPCR에 대해 유도되는 임의 유형의 나노바디를 포함하고, 또한 예를 들면, 2006년 4월 14일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 제60/792,279호(Ablynx N. V)(발명의 명칭: "DP-78 유사 나노바디(DP-78-like Nonobodies)")에 기재된 바와 같이, 소위 " V_{H4} 부류"에 속하는 나노바디(즉, V_{H4} 부류의 인간 생식계열 서열과 고도한 서열 상동성을 갖는 나노바디, 예컨대 DP-78)를 포함함을 주지해야 한다.
- [0114] 일반적으로, 나노바디(특히, V_{H3} 서열 및 부분적으로 인간화된 나노바디)는 특히 하나 이상의 골격 서열(다시 본원에 추가로 기재된 바와 같다)에 하나 이상의 "홀마크 잔기(Hallmark residue)"(본원에 기재된 바와 같다)가 존재함을 특징으로 한다.
- [0115] 따라서, 일반적으로, 나노바디는 하기 (일반) 구조식의 아미노산 서열로서 정의될 수 있다:
- [0116] FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4
- [0117] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 적어도 하나의 홀마크 잔기는 본원에 추가로 정의된 바와 같다.
- [0118] 특히, 나노바디는 하기 (일반) 구조식의 아미노산 서열일 수 있다:
- [0119] FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4
- [0120] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 적어도 하나의 골격 서열은 본원에 추가로 정의된 바와 같다.
- [0121] 보다 특히, 나노바디는 (일반) 구조식의 아미노산 서열일 수 있다:
- [0122] FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4
- [0123] 상기 식에서,
- [0124] FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서
- [0125] i) 바람직하게는 카밧 번호매김에 따른 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108 위치에 있는 하나 이상의 아미노산 잔기는 하기 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택되고;
- [0126] ii) 상기 아미노산 서열은 서열 번호 1 내지 22의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖고, 여기서 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해 CDR 서열을 형성하는 아미노산 잔기(서열 번호 1 내지 22의 서열에서 X로 지시됨)는 무시된다.
- [0127] 이를 나노바디에서, CDR 서열은 일반적으로 본원에 추가로 기재된 바와 같다.
- [0128] 따라서, 본 발명은 또한 GPCR에 결합될 수 있고/있거나(본원에 정의된 바와 같다), 이에 대해 유도되는 이러한 나노바디, 그의 적합한 단편뿐만 아니라, 하나 이상의 이러한 나노바디 및/또는 적합한 단편을 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 폴리펩티드에 관한 것이다.
- [0129] 서열 번호 238 내지 253은 인간 CXCR4에 대해 생성된 다수의 V_{H3} 서열의 아미노산 서열을 제공한다(표 1).

[0130]

[표 1]

인간 CXCR4(서열 번호 254)에 대해 유도된 나노바디

서열 번호 X, 여기서 X =	명칭	아미노산 서열
2382	238C1,D	EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRTTISRDNNAKNMLYLQMY SLKPEDTAVYYCAKSRSRVSRTGLYTYDNRGQGTQVTVSS
2393	238D4,G	EVQLMESGGGLVQAGGSRLSCAASGRTFNNYAMGWFRRAP GKEREVVAAITRSGVRSGVSATYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYL QMNSLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTQVTVSS
240	237B5	KVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSIGHTMSWVRQAPG KGPEWVSTIKPSGDTTNYANAVKGRTTISRDNNAKNLTLYLQMN SLKPEDTAVYYCAKDYFGTVRGQGTQVTVSS
241	237B6,A 5,D2,D3, E4,F4,G 2,G4,XH 5,237F1, C5,G1	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISWNGGSTDYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMN SLKSEDTAEYYCARDQGPFYSGTYYYTRQGYRGQGTQVTVS
242	238B10	EVQLVESGGGFVQAGGSRLSCETSGRPLLGYTIAWFROVPKG EREFVAYHRWSDGANLYADSVKGRFTISGHNAKNTVSLQMNS LKPEDTAVYYCAAARMTTSDKEYLYWGQGTQVTVSS
243	238C5,G 2,xH5,23 8C3,D6, E6	EVQLMESGGGLVQAGGSRLRLACAASGFTFDDYAIICWFRKAPG KREGVSCISGSDGTTYADSVKGRFTISTDNNAKNTVYLEMNS LKPEDTAVYYCAQQYGVGGRVVCPCPYEYDVWQGTQVTVS
244	238F7	EVQLVESGGGFVQAGGSRLSCETSGRPLLGYTIAWFROVPKG EREFVAYHRWSDGANLYADSVKGRFTISGHNAKNTVSLQMNS LKPEDTAVYYCAAAMMTTSDKEYLYWGQGTQVTVSS
245	238H2	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGLTFSPSAMAWYRQGPG KERDFVASTIWSRGDTYFADSVKGRFTISRDTANYTLYLQMN LKPEDTAVYYCSLRVPRPYGQDYWGQGTQVTVSS
246	237D4	EVQLMESGGGLVQAGGSRLSCAASGFTFDDYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISWNGGSDADYADSVKGRFTISRDNNAKNTLYLQMN SLKSEDTAVYYCAKDQGPFYSGTYYYTKGYAYWGQGTQVTV SS
247	238F3	EVQLVESGGGLAQAQAGGSRLSCAASGRTYAMGWFRQAPKG REFVTTSRSLITDNITYADSVKGRFTLTERDNGKNTVYLQMDSLKP DDTAVYFCaarQnysrsrvfGaKdydWgqgtQvtvss
248	237A6	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGSIFSLNAMGWYRQAPG KQRELVAGITSSTTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMN KPEDTAVYYCNVDCPDYYSDYECPLEDRGQGTQVTVSS
249	237D1	EVQLVESGGGLAQPGGPLRLTCEASCVIYSVNDMGWYRQAPG KQRELVAITSGGGTNVYDSVKGRTFISGDNRKKTVYLQMN LKPEDTAVYYCSIYYYSSGISTLRSWGQGTQVTVSS
250	237-E1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVESGFTRDYYTIGWFRQAPGK EREGVSCISSSDGSTAYLGSVQGRFTVSRDNNAKNTVYLQMN LKPEDTAVYYCALBSADSRCSIGSIFTWLNNWGQGTQVTVSS
251	237G7	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFIGNYHAIVWLRQAPGK ELEGVSCITSRDSITYYASFVKGRFTISRDDAKNTVYLQMN LKPEDTAVYYCAVBTSMTCP TLIVRFNRYRGQGTQVTVSS
252	238C4	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGSFFSINAMGWYRQAPG GKEREVVAAITRSGVRSGVSATYGDSVKDRFTISRDNVKN QMNTLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEYDYSGQGTQVTVS
253	237C1	EVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGSFFSINAMGWYRQAPG KQRELVASITSGGSTVYADSVKGRFTISRDNNTVYLQMN LKPEDTAVYYCNADGVPEWGKVQYPDTYRGQGTQVTVSS

[0131]

[0132]

[표 1.1]

인간 CXCR4(서열 번호 254)에 대해 유도된 나노바디의 CDR

서열 번호 X, 여기서 X =	명칭	아미노산 서열
142	238C1,D2 의 CDR1	SYAMS
143	238D4,G3 의 CDR1	NYAMG
144	237B5 의 CDR1	IHTMS
145	237B6,A5,D2,D3,E4,F4,G2, G4,xH5,237F1,C5,G1 의 CDR1	DYAMS
146	238B10 의 CDR1	GYTIA
147	238C5,G2,xH5,238C3,D6,E 6 의 CDR1	DYAIG
148	238F7 의 CDR1	GYTIA
149	238H2 의 CDR1	PSAMA
150	237D4 의 CDR1	DYAMS
151	238F3 의 CDR1	MG
152	237A6 의 CDR1	LNAMG
153	237D1 의 CDR1	VNDMG
154	237E1 의 CDR1	YYTIG
155	237G7 의 CDR1	YHAIV
156	238C4 의 CDR1	NYAMG
157	237C1 의 CDR1	INAMG
174	238C1,D2 의 CDR2	GIKSSGDSTRYAGSVKG
175	238D4,G3 의 CDR2	AITRSGVRSGVSAIYGDSVKD
176	237B5 의 CDR2	TIKPSGDTTNYANAVKG
177	237B6,A5,D2,D3,E4,F4,G2, G4,xH5,237F1,C5,G1 의 CDR2	AISWNGGSTDYADSVKG
178	238B10 의 CDR2	YHRWSDGANLYADSVKG
179	238C5,G2,xH5,238C3,D6,E 6 의 CDR2	CISGSDGSTTYADSVKG
180	238F7 의 CDR2	YHRWSDGANLYADSVKG
181	238H2 의 CDR2	STIWSRGDTYFADSVKG
182	237D4 의 CDR2	AISWNGGSADYADSVKG
183	238F3 의 CDR2	TSRLITDNIIYADSVKG
184	237A6 의 CDR2	GITSSTSTYYADSVKG

[0133]

185	237D1 의 CDR2	VITSGGGTNVYDSVKG
186	237E1 의 CDR2	CISSSDGSTAYLGSVQG
187	237G7 의 CDR2	CITSRDSITYYASFVKG
188	238C4 의 CDR2	AITRSGVRSGVSAIYGDSVKD
189	237C1 의 CDR2	SITSGGSTVYADSVKG
206	238C1,D2 의 CDR3	SRVSRTGLYTYDN
207	238D4,G3 의 CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
208	237B5 의 CDR3	DYFGTGV
209	237B6,A5,D2,D3,E4,F4,G2, G4,xH5,237F1,C5,G1 의 CDR3	DQGPFFSGTYYTRQYGY
210	238B10 의 CDR3	ARMTTSNDKEYLY
211	238C5,G2,xH5,238C3,D6,E 6 의 CDR3	QYGVGGRVVCPGPYEYDV
212	238F7 의 CDR3	AWMTTSNDKEYLY
213	238H2 의 CDR3	RVRPYGQYDY
214	237D4 의 CDR3	DQGPFFSGTYYTKGYAY
215	238F3 의 CDR3	RQNYSRSVFGAKDYDY
216	237A6 의 CDR3	DCPDYYSDYECPLED
217	237D1 의 CDR3	YYSSGISTLRS
218	237E1 의 CDR3	BSADSRCSIGSIGFTWLNN
219	237G7 의 CDR3	BTSMTCPTLIVRFNY
220	238C4 의 CDR3	SAIGSGALRRFEYDY
221	237C1 의 CDR3	DGVPEWGKVQYPDTY

[0134]

[0135] 인간 CXCR7에 대해 유도된 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드(특히 길항체)뿐만 아니라, 이를 포함하는 조성물은 예를 들면 상처 치유, AIDS 및 암의 예방 및 치료에서 특별한 용도를 나타낼 것으로 예상된다.

[0136]

따라서, 본 발명의 특히 바람직한 몇몇 나노바디는 인간 CXCR4에 결합할 수 있고/있거나(본원에 추가로 정의된 바와 같다) 이에 대해 유도되는 것이며, 하기와 같은 나노바디이다:

[0137]

i) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 239의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80%의 아미노산 동일성을 갖고, 여기서 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해 CDR 서열을 형성하는 아미노산 서열은 무시된다. 이에 관하여, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 239의 나노바디의 골격 1 서열(서열 번호 126 내지 141), 골격 2 서열(서열 번호 158 내지 173), 골격 3 서열(서열 번호 190 내지 205) 및 골격 4 서열(서열 번호 222 내지 237)이 열거된 표 A-1도 참조한다(골격 1 서열의 1 내지 4 및 27 내지 30 위치에 있는 아미노산 잔기에 관해서는 또한 하기의 설명 내용을 참조한다. 따라서, 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해서는 이들 잔기를 무시하는 것이 바람직하다);

[0138]

ii) 바람직하게는 카밧 번호매김에 따른 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108 위치에 있는 하나 이상의 아미노산 잔기는 하기 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택된다.

[0139]

이러한 나노바디에서 CDR 서열은 일반적으로 추가로 본원에 정의된 바와 같다.

[0140]

다시, 이러한 나노바디는 임의의 적합한 방식으로, 임의의 적합한 기원으로부터 유래될 수 있으며, 예를 들면, 자연 발생 V_{HH} 서열(즉, 카멜리드(Camelid)의 적합한 종으로부터의 것), 또는 합성 또는 반합성 아미노산 서열일 수 있고, 제한하는 것은 아니지만, "인간화된"(본원에 정의된 바와 같다) 나노바디, "카멜화된"(본원에 정의된 바와 같다) 면역글로불린 서열(특히, 카멜화된 중쇄 가변 도메인 서열)뿐만 아니라, 추가로 본원에 기재된 바와 같이, 예컨대 친화도 증진(예를 들면, 합성, 무작위 또는 자연 발생 면역글로불린 서열로부터 출발), CDR 그라프팅, 베너링, 상이한 면역글로불린 서열로부터 유래된 단편들의 조합, 중첩 프라이머를 사용한 PCR 조립, 및

당업자에게 공지된 면역글로불린 서열을 공학처리 하기 위한 유사 기법; 또는 상기 기재된 기법 중 어느 것의 임의의 적합한 조합 등의 기법에 의해 수득된 나노바디를 포함한다. 또한, 나노바디가 V_H 서열을 포함하는 경우, 상기 나노바디는 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화되어 본 발명의 하나 이상의 추가로 인간화된(부분적으로 또는 전체적으로) 나노바디를 제공할 수 있다. 유사하게, 나노바디가 합성 또는 반합성 서열(예컨대, 부분적으로 인간화된 서열)을 포함하는 경우, 상기 나노바디는 임의적으로 다시 본원에 기재된 바와 같이, 추가로 적합하게 인간화되어 본 발명의 하나 이상의 추가로 인간화된(부분적으로 또는 전체적으로) 나노바디를 제공한다.

[0141] 특히, 인간화된 나노바디는, 이전 문단들에서 나노바디에 대해 일반적으로 정의된 바와 같은 아미노산 서열일 수 있지만, 여기서, 인간화 치환(본원에 정의된 바와 같다)이거나 이에 상응하는 적어도 하나의 아미노산 잔기가 존재한다(특히, 적어도 하나의 골격 잔기 중에 존재한다). 바람직하지만 비제한적인 몇몇 인간화 치환(및 그의 적합한 조합)은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다. 또한, 또는 대안으로, 다른 잠재적으로 유용한 인간화 치환이, 자연 발생 V_H 서열의 골격 영역의 서열을 하나 이상의 매우 밀접한 인간 V_H 서열의 상응하는 골격 서열과 비교함으로써 확인되고, 이후 이렇게 결정된 하나 이상의 잠재적으로 유용한 인간화 치환(또는 그의 조합)은 상기 V_H 서열 내로 도입되고(본원에 추가로 정의된 바와 같이, 자체 공지된 임의의 방식으로 도입되고), 생성된 인간화된 V_H 서열은 표적에 대한 친화도, 안정성, 발현의 용이성 및 수준, 및/또는 다른 원하는 특성에 대하여 테스트될 수 있다. 이러한 방식으로, 제한된 정도의 시행착오법(trial and error)에 의해, 다른 적합한 인간화 치환(또는 그의 적합한 조합)은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 상기 언급한 사항에 기초하여, 나노바디(의 골격 영역)는 부분적으로 인간화되거나 전체적으로 인간화될 수 있다.

[0142] 본 발명의 특히 바람직한 몇몇 인간화된 나노바디는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 239의 나노바디의 인간화된 변이체이다.

[0143] 따라서, 본 발명의 몇몇 바람직한 다른 나노바디는 인간 CXCR4에 결합할 수 있고(본원에 추가로 정의된 바와 같다):

i) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 239의 아미노산 서열 중 하나의 인간화된 변이체이고/이거나;

ii) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 239의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 나노바디이고, 여기서, 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해, CDR 서열을 형성하는 아미노산 잔기는 무시되고, 여기서

i) 바람직하게는 카밧 번호매김에 따른 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108 위치에서의 하나 이상의 아미노산 잔기는 하기 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택된다.

[0147] 본 발명의 또 다른 구체적인 양태에 따라서, 본 발명은 GPCR에 결합하도록 특히 적합화된 아미노산 잔기의 다수의 신장부(즉, 작은 웨티드)를 제공한다. 아미노산 잔기의 이들 신장부는 본 발명의 아미노산 서열 내에 존재하고/하거나, 특히 그들이 본 발명의 아미노산 서열의 항원 결합 부위(의 일부)를 형성하도록 이에 혼입된다. 아미노산 잔기의 이들 신장부가 GPCR에 대하여 생성된 V_H 서열 또는 중쇄 항체의 CDR 서열로서 최초로 발생되었기 때문에(또는, 본원에 추가로 기재된 바와 같이 이러한 CDR 서열에 기초하고/하거나 그로부터 유도될 수 있기 때문에), 이들은 또한 일반적으로 본원에 "CDR 서열"(즉, 각각 CDR1 서열, CDR2 서열 및 CDR3 서열)로서 지칭되기도 할 것이다. 그러나, 본 발명은 그의 광범위한 의미에서 아미노산 잔기의 이들 신장부가 본 발명의 아미노산 서열이 GPCR에 결합할 수 있도록 허용하는 한, 아미노산 잔기의 이들 신장부가 본 발명의 아미노산 서열에서 가질 수 있는 특이적인 구조적 역할 또는 기능에 제한되지 않음을 주지해야 한다. 따라서, 일반적으로, 본 발명은 그의 광범위한 의미에서 GPCR에 결합할 수 있고, 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 CDR 서열, 특히, 전체 아미노산 서열이 GPCR에 결합할 수 있는 결합 도메인 및/또는 결합 단위를 형성하도록 하나 이상의 추가의 아미노산 서열을 통해 서로 적합하게 연결된 2개 이상의 이러한 CDR 서열의 적합한 조합을 포함한다. 그러나, 또한 본 발명의 아미노산 서열에 이러한 CDR 서열이 단지 하나만 존재한다는 것은 GPCR에 결합할 수 있는 본 발명의 아미노산 서열을 제공하기에 그 자체로서 이미 충분할 수 있다는 것을 주지해야 하고; 다시, 예를 들면 WO 제03/050531호에 기재된 소위 "엑스페디아이트 단편(Expedite fragment)"을 참조한다.

[0148] 따라서, 구체적이지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 아미노산 서열은 본원에 기재된 CDR1 서열,

CDR2 서열 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 서열(또는 그의 임의의 적합한 조합)을 포함하는 아미노산 서열일 수 있다. 특히, 본 발명의 아미노산 서열은 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함하고, 이러한 항원 결합 부위가 본원에 기재된 CDR1 서열, CDR2 서열 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 서열(또는 그의 임의의 적합한 조합)을 포함하는 아미노산 서열일 수 있다.

[0149] 일반적으로, 본 발명의 이러한 양태에서, 본 발명의 아미노산 서열은 아미노산 잔기의 적어도 하나의 신장부를 포함하고, 여기서, 아미노산 잔기의 상기 신장부가 본원에 기재된 적어도 하나의 CDR 서열의 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 아미노산 잔기일 수 있다. 이러한 아미노산 서열은 면역글로불린 폴드를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 예를 들면, 제한없이, 이러한 아미노산 서열은 적어도 하나의 이러한 CDR 서열을 포함하지만 (완전한) 면역글로불린 폴드를 형성할 만큼 충분히 크지는 않은 면역글로불린 서열의 적합한 단편일 수 있다 (예를 들면 다시 WO 03/050531에 기재된 "엑스페디아트 단편"을 참조). 대안으로, 이러한 아미노산 서열은 이러한 CDR 서열에 상응하는 아미노산 잔기의 적어도 하나의 신장부(즉, 그의 항원 결합 부위의 일부로서)를 포함하는 적합한 "단백질 스캐폴드(scaffold)"일 수 있다. 아미노산 서열을 제공하기에 적합한 스캐폴드는 당업자에게 분명해질 것이고, 예를 들면, 제한없이, 면역글로불린에 기초하거나 그로부터 유도된 결합 스캐폴드(즉, 본원에 이미 기재된 면역글로불린 서열 이외의 것), 단백질 A 도메인으로부터 유도된 단백질 스캐폴드(예컨대, 아피바디즈(Affibodies)TM), 텐다미스타트(tendamistat), 피브로넥틴, 리포칼린, CTLA-4, T 세포 수용체, 고안된 안키린 반복부, 아비머(avimer) 및 PDZ 도메인(문헌[Binz et al., Nat. Biotech 2005, Vol 23:1257]), 및 DNA 또는 RNA에 기초한 결합 부분, 제한하는 것은 아니지만, DNA 또는 RNA 압타머(aptamer)(문헌[Ulrich et al., Comb Chem High Throughput Screen 2006 9(8):619-32])를 포함한다.

[0150] 다시, 하나 이상의 이들 CDR 서열을 포함하는 본 발명의 임의의 아미노산 서열은 GPCR에 특이적으로 결합(본원에 정의된 바와 같다)할 수 있고, 보다 특히 본원에 정의된 바와 같은, 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 GPCR에 결합하는 것이 바람직하다.

[0151] 보다 특히, 본 발명의 이러한 양태에 따른 아미노산 서열은 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함하는 임의의 아미노산 서열일 수 있고, 여기서 상기 항원 결합 부위는 (i) 제1 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR1 서열로부터 선택되고, 제2 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR2 서열 또는 본원에 기재된 CDR3 서열로부터 선택되도록 하거나; (ii) 제1 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR2 서열로부터 선택되고, 제2 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR1 서열 또는 본원에 기재된 CDR3 서열로부터 선택되도록 하거나; 또는 (iii) 제1 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR3 서열로부터 선택되고, 제2 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR1 서열 또는 본원에 기재된 CDR3 서열로부터 선택되도록, 본원에 기재된 CDR1 서열, 본원에 기재된 CDR2 서열 및 본원에 기재된 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 아미노산 서열을 포함한다.

[0152] 보다 특히, 본 발명의 아미노산 서열은 적어도 하나의 항원 결합 부위를 포함하는 아미노산 서열일 수 있고, 여기서 상기 항원 결합 부위는, 제1 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR1 서열로부터 선택되고, 제2 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR2 서열로부터 선택되고, 제3 아미노산 서열이 본원에 기재된 CDR3 서열로부터 선택되도록, 본원에 기재된 CDR1 서열, 본원에 기재된 CDR2 서열 및 본원에 기재된 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 3개의 아미노산 서열을 포함한다. 바람직한 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열의 조합은 본원의 추가의 기재 내용으로부터 분명해질 것이다. 당업자에게 분명하듯이, 이러한 아미노산 서열은 바람직하게는 면역글로불린 서열(본원에 추가로 기재된 바와 같다)이지만, 이는 예를 들면 상기 CDR 서열을 제공하기 위한 적합한 스캐폴드를 포함하는 임의의 다른 아미노산일 수도 있다.

[0153] 따라서, 한 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은:

[0154] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;

[0155] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0156] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0157] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;

[0158] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노

산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0159] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0160] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;

[0161] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0162] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열; 또는 그의 임의의 적합한 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 하나 이상의 신장부를 포함하는, GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열에 관한 것이다.

[0163] 본 발명의 아미노산 서열이 b) 및/또는 c)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우,

[0164] i) b) 및/또는 c)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, a)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0165] ii) b) 및/또는 c)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, a)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0166] iii) b) 및/또는 c)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 a)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0167] 유사하게는, 본 발명의 아미노산 서열이 e) 및/또는 f)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우:

[0168] i) e) 및/또는 f)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, d)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0169] ii) e) 및/또는 f)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, d)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0170] iii) e) 및/또는 f)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 d)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0171] 또한, 유사하게는, 본 발명의 아미노산 서열이 h) 및/또는 i)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우:

[0172] i) h) 및/또는 i)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, g)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0173] ii) h) 및/또는 i)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, g)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0174] iii) h) 및/또는 i)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 g)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0175] 바로 이전 문단들은 또한 일반적으로 각각 b), c), e), f), h) 또는 i)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 임의의 아미노산 서열에 적용됨을 알아야 한다.

[0176] 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 서열은 바람직하게는

[0177] i) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;

[0178] ii) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열; 및

[0179] iii) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열; 또는 그의 임의의 적합한 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 하나 이상의 신장부를 포함한다.

[0180] 또한, 바람직하게는 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 상기 신장부 중 적어도 하나는 GPCR에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.

[0181] 보다 구체적이지만, 다시 비제한적인 양태에서, 본 발명은

- [0182] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0183] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0184] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;
- [0185] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0186] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0187] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;
- [0188] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0189] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0190] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 신장부를 포함하고,
- [0191] (i) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 a), b) 또는 c)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 d), e), f), g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; (ii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 d), e) 또는 f)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 a), b), c), g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; 또는 (iii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 a), b), c), d), e) 또는 f)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하도록 하는, GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열에 관한 것이다.
- [0192] 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 서열은 바람직하게는,
- [0193] i) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0194] ii) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0195] iii) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 신장부를 포함하고,
- [0196] (i) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 또는 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; (ii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 또는 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; 또는 (iii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 또는 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나에 상응하도록 한다.
- [0197] 또한, 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 적어도 2개의 신장부가 다시 바람직하게는 GPCR에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.
- [0198] 보다 더 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 아미노산 잔기의 3개 이상의 신장부를 포함하는 GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열에 관한 것으로, 여기서, 아미노산 잔기의 제1 신장부는
- [0199] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;

- [0200] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0201] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0202] 아미노산 잔기의 제2 신장부는
- [0203] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0204] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0205] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0206] 아미노산 잔기의 제3 신장부는
- [0207] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0208] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0209] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0210] 바람직하게는, 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 잔기의 제1 신장부는 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; 아미노산 잔기의 제3 신장부는 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0211] 다시, 바람직하게는 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 적어도 3개의 신장부는 GPCR에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.
- [0212] 이러한 아미노산 서열의 신장부에 관한 바람직한 조합은 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.
- [0213] 바람직하게, 이러한 아미노산 서열에서, CDR 서열은 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 CDR 서열과 적어도 70%의 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는, 적어도 90%의 아미노산 동일성, 예컨대 95%의 아미노산 동일성 또는 보다 더 본질적으로 100%의 아미노산 동일성을 갖는다. 아미노산 동일성의 이러한 정도는 예를 들면 상기 아미노산 서열과 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239 중 하나 이상의 서열 사이의 아미노산 동일성의 정도를 결정함으로써(본원에 기재된 방식으로) 결정될 수 있는데, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 또한, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있다.
- [0214] 또한, 이러한 아미노산 서열은 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있고(본원에 정의된 바와 같다); 보다 특히, GPCR에 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 결보기값), K_A 값(실제값 또는 결보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합되는 것이 바람직하다.
- [0215] 본 발명의 아미노산 서열이 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성될 경우, 본 발명의 아미노산 서열은:
- [0216] - CDR1이
- [0217] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0218] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

- [0219] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;
- [0220] - CDR2가
- [0221] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0222] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0223] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;
- [0224] - CDR3이
- [0225] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0226] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0227] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- [0228] 특히, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은, CDR1이 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나; CDR2가 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나; CDR3이 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되도록 할 수 있다.
- [0229] 특히, 본 발명의 아미노산 서열이 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성될 경우, 본 발명의 아미노산 서열은:
- [0230] - CDR1이
- [0231] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0232] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0233] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0234] - CDR2가
- [0235] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0236] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0237] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0238] - CDR3이
- [0239] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0240] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0241] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- [0242] 특히, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은, CDR1이 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; CDR2가 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; CDR3이 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207

의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되도록 할 수 있다.

[0243] 다시, CDR 서열의 바람직한 조합은 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.

[0244] 또한, 이러한 아미노산 서열은 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있고(본원에 정의된 바와 같다); 보다 특히, GPCR에 본원에 정의된 바와 같은 친화도((모두가 추가로) 본원에 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합되는 것이 바람직하다.

[0245] 바람직하지만 비제한적인 하나의 양태에서, 본 발명은 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열에 관한 것으로, 여기서 상기 아미노산의 CDR 서열은 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 아미노산 서열의 CDR 서열과 적어도 70%의 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는, 적어도 90%의 아미노산 동일성, 예컨대 95%의 아미노산 동일성 또는 보다 더 본질적으로 100%의 아미노산 동일성을 갖는다. 아미노산 동일성의 이러한 정도는 예를 들면 상기 아미노산 서열과 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 하나 이상의 서열 사이의 아미노산 동일성의 정도를 결정함으로써(본원에 기재된 방식으로) 결정될 수 있는데, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 또한, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있다.

[0246] 보다 구체적이지만 비제한적인 한 양태에서, 본 발명은

[0247] a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;

[0248] b) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0249] c) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0250] d) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;

[0251] e) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0252] f) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0253] g) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열;

[0254] h) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0255] i) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 하나 이상의 신장부를 포함하는, 인간 CXCR4의 CXCL12/SDF1 의존성 활성화를 차단할 수 있는 인간 CXCR4에 대한 아미노산 서열(예컨대, 본원에 추가로 기재된 바와 같은 본 발명의 나노바디)에 관한 것이다.

[0256] 본 발명의 아미노산 서열이 b) 및/또는 c)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우,

[0257] i) b) 및/또는 c)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, a)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0258] ii) b) 및/또는 c)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, a)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0259] iii) b) 및/또는 c)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 a)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0260] 유사하게는, 본 발명의 아미노산 서열이 e) 및/또는 f)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우:

[0261] i) e) 및/또는 f)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, d)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0262] ii) e) 및/또는 f)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, d)에 따른 상응하

는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0263] iii) e) 및/또는 f)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 d)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0264] 또한, 유사하게는, 본 발명의 아미노산 서열이 h) 및/또는 i)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함할 경우:

[0265] i) h) 및/또는 i)에 따른 이러한 아미노산 서열에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, g)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0266] ii) h) 및/또는 i)에 따른 아미노산 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, g)에 따른 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0267] iii) h) 및/또는 i)에 따른 아미노산 서열은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 g)에 따른 아미노산 서열로부터 유도되는 아미노산 서열일 수 있다.

[0268] 바로 이전 문단들은 또한 일반적으로 각각 b), c), e), f), h) 또는 i)에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 임의의 아미노산 서열에 적용됨을 알아야 한다.

[0269] 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 서열은 바람직하게는

[0270] a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;

[0271] b) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열; 및

[0272] c) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열; 또는 그의 임의의 적합한 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 하나 이상의 신장부를 포함한다.

[0273] 또한, 바람직하게는 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 상기 신장부 중 적어도 하나는 인간 CXCR4에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.

[0274] 보다 구체적이지만, 다시 비제한적인 양태에서, 본 발명은

[0275] a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;

[0276] b) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0277] c) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0278] d) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;

[0279] e) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0280] f) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열;

[0281] g) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열;

[0282] h) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

[0283] i) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 신장부를 포함하고,

[0284] (i) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 a), b) 또는 c)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 d), e), f), g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; (ii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 d), e) 또는 f)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 a), b), c), g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; 또는 (iii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 g), h) 또는 i)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 a), b), c), d), e) 또는 f)에 따른 아미노산 서열 중 하나에 상응하도록 하는, CXCR4에 대한 아미노산 서열에 관한 것이다.

[0285] 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 서열은 바람직하게는,

- [0286] a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0287] b) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0288] c) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 잔기의 2개 이상의 신장부를 포함하고,
- [0289] (i) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 또는 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; (ii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 또는 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하거나; 또는 (iii) 아미노산 잔기의 제1 신장부가 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나에 상응하는 경우, 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 또는 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나에 상응하도록 한다.
- [0290] 또한, 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 적어도 2개의 신장부는 다시 바람직하게는 인간 CXCR4에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.
- [0291] 보다 더 구체적이지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 서열은 아미노산 잔기의 3개 이상의 신장부를 포함하는 인간 CXCR4에 대한 아미노산 서열에 관한 것으로, 여기서, 아미노산 잔기의 제1 신장부는
- [0292] a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0293] b) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0294] c) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0295] 아미노산 잔기의 제2 신장부는
- [0296] d) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0297] e) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0298] f) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0299] 아미노산 잔기의 제3 신장부는
- [0300] g) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0301] h) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0302] i) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0303] 바람직하게는, 이러한 구체적인 양태에서, 아미노산 잔기의 제1 신장부는 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; 아미노산 잔기의 제2 신장부는 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; 아미노산 잔기의 제3 신장부는 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0304] 다시, 바람직하게는 이러한 아미노산 서열에서, 아미노산 잔기의 적어도 3개의 신장부는 인간 CXCR4에 대한 결합을 위한 항원 결합 부위의 일부를 형성한다.
- [0305] 이러한 아미노산 서열의 신장부에 관한 바람직한 조합은 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.
- [0306] 바람직하게는, 이러한 아미노산 서열에서, CDR 서열은 서열 번호 238 및 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 CDR 서열과 적어도 70%의 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는, 적어도 90%의 아미노산 동일성, 예컨대 95%의 아미노산 동일성 또는 보다 더 본질적으로 100%의 아미노산 동일성을 갖는다. 아미노산 동일성의 이러한 정도는 예를 들면 상기 아미노산 서열과 서열 번호 238 및 239 중 하나 이상의 서열 사이의 아미노산 동일성의 정도를 결정함으로써(본원에 기재된 방식으로) 결정될 수 있는데, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 또한, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은 본원에 추가로

기재된 바와 같을 수 있다.

[0307] 또한, 이러한 아미노산 서열은 인간 CXCR4에 특이적으로 결합할 수 있고(본원에 정의된 바와 같다); 보다 특히, 인간 CXCR4에 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합되는 것이 바람직하다.

[0308] 본 발명의 아미노산 서열이 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성될 경우, 본 발명의 아미노산 서열은:

- CDR1이

a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;

b) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

c) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;

- CDR2가

d) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;

e) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

f) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;

- CDR3이

g) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열;

h) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

i) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

[0321] 특히, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은, CDR1이 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나; CDR2가 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나; CDR3이 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되도록 할 수 있다.

[0322] 특히, 본 발명의 아미노산 서열은 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성될 경우, 본 발명의 아미노산 서열은:

- CDR1이

a) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열;

b) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

c) 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR2가

d) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열;

e) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

f) 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;

- CDR3이

g) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열;

- [0333] h) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0334] i) 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- [0335] 특히, 본 발명의 이러한 아미노산 서열은, CDR1이 서열 번호 142 및 143의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; CDR2가 서열 번호 174 및 175의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고; CDR3이 서열 번호 206 및 207의 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되도록 할 수 있다.
- [0336] 다시, CDR 서열의 바람직한 조합은 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.
- [0337] 또한, 이러한 아미노산 서열은 인간 CXCR4에 특이적으로 결합할 수 있고(본원에 정의된 바와 같다); 보다 특히, 인간 CXCR4에 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현된다)로 결합되는 것이 바람직하다.
- [0338] 바람직하지만 비제한적인 하나의 양태에서, 본 발명은 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열에 관한 것으로, 여기서 상기 아미노산의 CDR 서열은 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 아미노산 서열과 적어도 70%의 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는, 적어도 90%의 아미노산 동일성, 예컨대 95%의 아미노산 동일성 또는 보다 더 본질적으로 100%의 아미노산 동일성을 갖는다. 아미노산 동일성의 이러한 정도는 예를 들면 상기 아미노산 서열과 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 하나 이상의 서열 사이의 아미노산 동일성의 정도를 결정함으로써(본원에 기재된 방식으로) 결정될 수 있는데, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 본 발명의 이러한 아미노산 서열은 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있다.
- [0339] 본 발명의 이러한 아미노산 서열에서, 골격 서열은 임의의 적합한 골격 서열일 수 있고, 적합한 골격 서열의 예는, 예를 들면 표준 편람 및 추가의 개시내용 및 본원에 언급된 선행 기술에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다.
- [0340] 골격 서열은 바람직하게는 면역글로불린 골격 서열 또는 면역글로불린 골격 서열로부터 유도되어진(예를 들면, 인간화 또는 카멜화에 의해) 골격 서열(의 적합한 조합)이다. 예를 들면, 골격 서열은 경쇄 가변 도메인(예를 들어, V_L -서열) 및/또는 중쇄 가변 도메인(예를 들어, V_H -서열)으로부터 유도된 골격 서열일 수 있다. 특히 바람직한 한 양태에서, 골격 서열은 V_{HH} -서열로부터 유도되어진 골격 서열(여기서, 상기 골격 서열은 임의적으로는 부분적으로 또는 전체적으로 인간화된 것일 수 있다)이거나 카멜화된 종래의 V_H 서열(본원에 정의된 바와 같다)이다.
- [0341] 골격 서열은, 본 발명의 아미노산 서열이 도메인 항체(또는 도메인 항체로서 사용하기에 적합한 아미노산 서열); 단일 도메인 항체(또는 단일 도메인 항체로 사용하기에 적합한 아미노산 서열); "dAb"(또는 dAb로 사용하기에 적합한 아미노산 서열); 또는 나노바디™(제한하는 것은 아니지만, V_{HH} 서열 포함)인 것이 바람직하다. 다시, 적합한 골격 서열은, 예를 들면 표준 편람, 및 본원에 언급된 추가의 개시내용 및 선행 기술에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다.
- [0342] 특히, 본 발명의 아미노산 서열에 존재하는 골격 서열은, 본 발명의 아미노산 서열이 나노바디™가 되도록, 하나 이상의 홀마크 잔기(본원에 정의된 바와 같다)를 포함할 수 있다. 이러한 골격 서열(의 적합한 조합)의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 개시내용으로부터 분명해질 것이다.
- [0343] 다시, 본 발명의 아미노산에 대해 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 상기 언급한 임의의 적합한 단편(또는 단편의 조합), 예컨대 하나 이상의 골격 서열이 적합하게 측면에 위치하게 되고/되거나, 이를 통해 연결되는 하나 이상의 CDR 서열을 포함하는 단편을 사용하는 것이 가능하다(예를 들면, 이들 CDR 및 골격 서열과 동일한 순서로 단편이 유도되어지는 전체 크기의 면역글로불린 서열에서 초래될 수 있다). 이러한 단편은 또한 그들이 면역글로불린 폴드를 포함하거나 이를 형성할 수 있거나, 대안으로는 그들이 면역글로불린 폴드를 포함하지 않거나 이를 형성할 수 없도록 할 수 있다.
- [0344] 하나의 구체적인 양태에서, 이러한 단편은, 골격 서열(의 일부)(특히, 골격 서열(들)의 일부, 이는 단편이 유도

되어지는 면역글로불린 서열에서 CDR 서열에 인접하다. 예를 들면, CDR3 서열은 FR3 서열(의 일부) 뒤에 위치하고, FR4 서열(의 일부) 앞에 위치한다)에 의해 각 측부 상에서 측면에 위치하게 되는, 본원에 기재된 바와 같은 단일 CDR 서열(및 특히 CDR3 서열)을 포함한다. 이러한 단편은 또한 이황화 가교, 특히 각각 CDR 서열 앞뒤에 위치한 2개의 골격 영역을 연결시키는 이황화 가교를 포함할 수 있다(이러한 이황화 가교를 형성하기 위해, 상기 골격 영역에서 자연 발생 시스테인 잔기가 사용될 수 있거나, 대안으로는 시스테인 잔기가 상기 골격 영역 내로 합성적으로 부가되거나 도입될 수 있다). 이러한 "엑스퍼다이트 단편"에 대한 추가의 설명을 위해, 다시 WO 제03/050531호뿐만 아니라, 2006년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허 출원(Ablynx N.V.)(발명자: Revets, Hilde Adi Pierrette; Kolkman, Joost Alexander; 및 Hoogenboom, Hendricus Renerus Jacobus Mattheus)(발명의 명칭: "혈청 단백질에 결합할 수 있는 펩티드(Peptides capable of binding to serum proteins)")을 참조한다.

[0345] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열(또는 그의 적합한 단편)을 포함하거나 본질적으로 그로 구성되고, 임의적으로는 추가로 하나 이상의 기타 다른 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위를 포함하는 화합물 또는 구성물, 특히, 단백질 또는 폴리펩티드(또한 본원에서는 각각 "본 발명의 화합물" 또는 "본 발명의 폴리펩티드"로도 지칭된다)에 관한 것이다. 본원의 추가의 개시내용으로부터 당업자에게 분명하듯이, 이러한 추가의 기, 잔기, 부분, 결합 단위 또는 아미노산 서열은 본 발명의 아미노산 서열(및/또는 이것이 존재하는 화합물 또는 구성물)에 추가의 작용성을 제공하거나 제공하지 않고, 본 발명의 아미노산 서열의 특성을 변형시키거나 변형시키지 않을 수 있다.

[0346] 예를 들면, 이러한 추가의 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는, 화합물 또는 구성물이 (융합) 단백질 또는 (융합) 폴리펩티드이도록 하는 하나 이상의 추가의 아미노산 서열일 수 있다. 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 상기 하나 이상의 다른 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 면역글로불린 서열이다. 보다 더 바람직하게는, 상기 하나 이상의 다른 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 도메인 항체, 도메인 항체로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, 단일 도메인 항체, 단일 도메인 항체로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, "dAb", dAb로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, 또는 나노바디로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0347] 대안으로, 이러한 기, 잔기, 부분 및 결합 단위는, 예를 들면 그 자체로 생물학적 및/또는 약리학적 활성을 갖거나 갖지 않는 화학 기, 잔기, 부분일 수 있다. 예를 들면, 제한없이, 이러한 기는 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열에 연결되어, 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드의 "유도체"를 제공할 수 있다.

[0348] 본 발명의 폴리펩티드는 본 발명의 적어도 하나의 나노바디를 포함하거나 본질적으로 그로 구성된다. 본 발명의 폴리펩티드의 몇몇 바람직하지만 비제한적인 예는 서열 번호 261 내지 264, 보다 바람직하게는 서열 번호 263 내지 264에 제시되어 있다.

[0349]

[표 2]

바람직한 폴리펩티드 또는 화합물 서열(본원에서는 고유 명칭 또는 서열 번호 X로서도 지칭되고, 여기서 X는 관련 아미노산 서열을 지칭하는 숫자임)

아미노산 서열	클론 명칭	서열 번호
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGS VKGRFTISRDNAKNMLYLQMYSLKPEDTAVY YCAKSRSRTGLYTYDNRGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSGDS TRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYLQMYSLKPPE DTAVYYCAKSRSRTGLYTYDNRGQGTQVTV SS	238D2-10GS- 238D2	261
EVQLMESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFNN YAMGWFRRAPGKEREFFVAIRSGVRSGVSAI YGDGVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDT AVYTCAASAIGSGALRRFEYDYSGQQGTQVTVS SGGGGSGGGGSGGGGGGGSEVQLMESGGG LVQAGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRRAP GKEREFFVAIRSGVRSGVSAIYGDSVVKDRFTI SRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYTCAASAIG SGALRRFEYDYSGQQGTQVTVSS	238D4-20GS- 238D4	262
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGS VKGRFTISRDNAKNMLYLQMYSLKPEDTAVY YCAKSRSRTGLYTYDNRGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGGSEVQLMESGGGLVQAGGSLR LSCAASGRTFNNYAMGWFRRAPGKEREFFVAI TRSGVRSGVSAIYGDSVVKDRFTISRDNAKNTLY LQMNSLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEYD YSGQQGTQVTVSS	238D2-15GS- 238D4	263
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSY AMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGS VKGRFTISRDNAKNMLYLQMYSLKPEDTAVY YCAKSRSRTGLYTYDNRGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGGSGGGGGSEVQLMESGGGLVQA GGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWFRRAPGKER EFVAAITRSGVRSGVSAIYGDSVVKDRFTISRDNA KNTLYLQMNSLKPEDTAVYTCAASAIGSGALR RFEYDYSGQQGTQVTVSS	238D2-20GS- 238D4	264

[0350]

[0351]

본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 유도체를 포함하거나 본질적으로 그로 구성되고, 추가로 임의적으로는 하나 이상의 링커를 통해 연결되는 하나 이상의 기타 다른 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위를 포함하는 화합물 또는 구성물 또한 본 발명의 범주 내에 포함된다. 바람직하게는, 상기 하나 이상의 기타 다른 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 아미노산 서열이다.

[0352]

상기 기재된 화합물 또는 구성물에서, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열 및 하나 이상의 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 서로에 직접적으로 또는 하나 이상의 적합한 링커 또는 스페이서를 통해 연결될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위가 아미노산 서열일 경우, 링커는 또한 아미노산 서열일 수 있고, 이로써 생성되는 화합물 또는 구성물은 융합(단백질) 또는 융합(폴리펩티드)이다.

[0353]

본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 일반적으로 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열을 하나 이상의 추가의 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위에, 임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커를 통해 적합하게 연결시켜 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드를 제공하는 적어도 하나의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 또한 적어도 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 제공하는 단계, 상기 핵산을 적합한 방식으로 발현시키는 단계, 및 본 발명의 발현된 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수도 있다. 이러한 방법은 당업자에게는 분명한, 자체 공지된 방식으로, 예를 들면 본원에 추가로 기재된 방법 및 기법에 기초하여 수행될 수 있다.

[0354]

본 발명의 아미노산 서열로부터 출발하여, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드를 디자인/선택 및/또는 제조하는 공정은 또한 본원에서 본 발명의 상기 아미노산 서열을 "포맷팅"하는 것으로 지칭되어 있고; 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드의 일부를 이루는 본 발명의 아미노산은 본 발명의 상기 화합물 또는 폴리펩티드로 "포맷팅된다" 또는 그의 "포맷으로 있다"라고 일컬어 진다. 본 발명의 아미노산 서열이 포맷팅될 수 있는 방식의 예 및 이러한 포맷의 예는 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이고; 이러한 포맷팅된 아미

노산 서열은 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

[0355]

본 발명의 하나의 구체적인 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 폴리펩티드는, 본 발명의 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 증가된 반감기를 가질 수 있다. 이러한 화합물 및 폴리펩티드의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예로는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이고, 예를 들면 그의 반감기가 증가하도록 화학적으로 변형된(예를 들면, PEG화에 의해) 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드; 혈청 단백질(예컨대, 혈청 알부민)에 결합하기 위한 적어도 하나의 추가의 결합 부위를 포함하는 본 발명의 아미노산 서열; 또는 본 발명의 아미노산 서열의 반감기를 증가시키는 적어도 하나의 부분(및 특히, 적어도 하나의 아미노산 서열)에 연결된 적어도 하나의 본 발명의 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 반감기 연장 부분 또는 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 폴리펩티드의 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이고; 예를 들면, 제한없이, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열이 하나 이상의 혈청 단백질 또는 그의 단편(예컨대, (인간) 혈청 알부민 또는 적합한 그의 단편), 또는 혈청 단백질에 결합할 수 있는 하나 이상의 결합 단위에 적합하게 연결되는 폴리펩티드(예컨대, 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민(예컨대, 인간 혈청 알부민), 혈청 면역글로불린, 예컨대 IgG, 또는 트랜스페린에 결합할 수 있는 도메인 항체, 도메인 항체로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, 단일 도메인 항체, 단일 도메인 항체로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, "dAb", dAb로 사용하기에 적합한 아미노산 서열, 또는 나노바디; 추가의 기재내용 및 본원에 언급된 문현을 참조한다); 본 발명의 아미노산 서열이 Fc 부분(예컨대, 인간 Fc) 또는 그의 적합한 부분 또는 단편에 연결된 폴리펩티드; 또는 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열이 혈청 단백질에 결합될 수 있는 하나 이상의 작은 단백질 또는 펩티드에 적합하게 연결된 폴리펩티드(예컨대, 제한없이, WO 제91/01743호, WO 제01/45746호, WO 제02/076489호 및 2006년 12월 5일자로 출원된 미국 특허 출원(Ablynx N.V.) (발명의 명칭: "혈청 단백질에 결합할 수 있는 펩티드")에 기재된 단백질 및 펩티드)를 포함한다.

[0356]

일반적으로, 반감기가 증가된 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 바람직하게는 본 발명의 상응하는 아미노산 서열 그 자체의 반감기에 비하여 적어도 1.5배, 바람직하게는 적어도 2배, 예컨대 적어도 5배, 예를 들면, 적어도 10배 또는 20배보다 더 큰 반감기를 갖는다. 예를 들면, 반감기가 증가된 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 본 발명의 상응하는 아미노산 서열 그 자체에 비하여 1시간 초과, 바람직하게는 2시간 초과, 보다 바람직하게는 6시간 초과, 예컨대 12시간 초과, 더욱이 24시간, 48시간 또는 72시간 초과하여 증가된 반감기를 가질 수 있다.

[0357]

본 발명의 바람직하지만 비제한적인 한 양태에서, 이러한 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 본 발명의 상응하는 아미노산 서열 그 자체에 비하여 1시간 초과, 바람직하게는 2시간 초과, 보다 바람직하게는 6시간 초과, 예컨대 12시간 초과, 더욱이 24시간, 48시간 또는 72시간 초과하여 증가된 혈청 반감기를 가질 수 있다.

[0358]

본 발명의 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 이러한 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 적어도 약 12시간, 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 바람직하게는, 적어도 48시간, 보다 더 바람직하게는, 적어도 72시간 이상의 인간에서의 혈청 반감기를 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 적어도 5일(예컨대, 약 5 내지 10일), 바람직하게는 적어도 9일(예컨대, 약 9 내지 14일), 보다 바람직하게는, 적어도 약 10일(예컨대, 약 10 내지 15일), 또는 적어도 약 11일(예컨대, 약 11 내지 16일), 보다 바람직하게는, 적어도 약 12일(예컨대, 약 12 내지 18일 이상), 또는 14일 초과(예컨대, 약 14 내지 19일)의 반감기를 가질 수 있다.

[0359]

또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 아미노산 서열 또는 본 발명의 폴리펩티드(또는 그의 적합한 단편)을 코딩하는 핵산에 관한 것이다. 이러한 핵산은 또한 본원에서 "본 발명의 핵산"으로 지칭되고, 예를 들면 본원에 추가로 기재된 바와 같이 유전적 구성물의 형태일 수 있다.

[0360]

또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 아미노산 서열 및/또는 본 발명의 폴리펩티드를 발현(또는 적합한 환경 하에 발현가능)하고/하거나; 본 발명의 핵산을 포함하는 숙주 또는 숙주 세포에 관한 것이다. 이러한 숙주 또는 숙주 세포의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다.

[0361]

본 발명은 추가로 적어도 하나의 본 발명의 아미노산 서열, 적어도 하나의 본 발명의 폴리펩티드(또는 그의 적합한 단편) 및/또는 적어도 하나의 본 발명의 핵산, 및 임의적으로는 자체 공지된 이러한 조성물의 하나 이상의 추가의 성분(즉, 조성물의 의도된 용도에 따라서)을 함유하거나 포함하는 생성물 또는 조성물에 관한 것이다. 이러한 생성물 또는 조성물은 예를 들면 약학적 조성물(본원에 기재된 바와 같다), 수의학적 조성물 또는 진단용 생성물 또는 조성물(또한 본원에 기재된 바와 같다)일 수 있다. 이러한 생성물 또는 조성물의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다.

- [0362] 본 발명은 또한 시험관내(예를 들어, 시험관내 또는 세포 분석법) 또는 생체내에서(예를 들어, 단세포 또는 다세포 유기체에서, 특히 포유동물에서, 및 보다 특히, 인간에서, 예컨대 GPCR과 관련된 질환 또는 질병의 위험이 있거나 이를 앓는 인간에서) GPCR을 조정하는데 있어서의(조정하기 위한 방법 또는 조성물에서의) 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드, 또는 이를 포함하는 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0363] 본 발명은 또한 GPCR을 조정하기에 적합한 방식 및 양으로 GPCR을 적어도 하나의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드, 또는 이를 포함한 조성물과 접촉시키는 단계를 적어도 포함하는, 시험관내(예를 들어, 시험관내 또는 세포 분석법) 또는 생체내에서(예를 들어, 단세포 또는 다세포 유기체에서, 특히 포유동물에서, 및 보다 특히, 인간에서, 예컨대 GPCR과 관련된 질환 또는 질병의 위험이 있거나 이를 앓는 인간에서) GPCR을 조정하는 방법에 관한 것이다.
- [0364] 본 발명은 또한 시험관내(예를 들어, 시험관내 또는 세포 분석법) 또는 생체내에서(예를 들어, 단세포 또는 다세포 유기체에서, 특히 포유동물에서, 및 보다 특히, 인간에서, 예컨대 GPCR과 관련된 질환 또는 질병의 위험이 있거나 이를 앓는 인간에서) GPCR을 조정하기 위한 조성물(예컨대, 제한없이, 추가로 기재된 바와 같은 약학적 조성물 또는 제제)의 제조에서의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 용도에 관한 것이다.
- [0365] 본 발명과 관련하여, "조정함" 또는 "조정하는"이란 일반적으로 적합한 시험관내, 세포성 또는 생체내 분석법(예컨대 본원에 언급된 것들)을 사용하여 측정될 경우 GPCR의 활성을 감소 또는 저해하거나, 다르게는 활성을 증가시킴을 의미한다. 특히, "조정함" 또는 "조정하는"이란, 적합한 시험관내, 세포성 또는 생체내 분석법(예컨대 본원에 언급된 것들)을 사용하여 측정될 경우, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 존재하지 않음을 제외하고 동일한 조건하에 동일한 분석법에서의 GPCR의 활성에 비하여, 1% 이상, 바람직하게는 5% 이상, 예컨대 10% 이상 또는 25% 이상, 예를 들면 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상 GPCR의 활성을 감소 또는 저해하거나, 다르게는 활성을 증가시킴을 의미한다.
- [0366] 당업자에게 분명하듯이, "조정함"은 또한, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 존재하지 않음을 제외하고 동일한 조건에 비하여, GPCR의 그의 하나 이상의 표적에 대한 친화도, 결합력, 특이성 및/또는 선택성에 변화(증가 또는 감소일 수 있다)를 일으키고/일으키거나 GPCR이 존재하는 매질 또는 환경에서 하나 이상의 조건(예컨대 pH, 이온 강도, 보조인자의 존재 등)에 대한 GPCR의 선택성에 변화(증가 또는 감소일 수 있다)를 일으킴을 포함한다. 당업자에게 분명하듯이, 다시 이는 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로 및/또는 임의의 적합한 분석법, 예컨대 본원, 또는 본원에 인용된 선행 기술에 기재된 분석법을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0367] "조정함"은 또한 GPCR이 관여하는(또는 그의 기질(들), 리간드(들) 또는 경로(들)가 관여한; 예컨대 그의 신호 전달 경로 또는 대사 경로 및 그들의 연관된 생물학적 또는 생리학적 효과) 하나 이상의 생물학적 또는 생리학적 기작, 효과, 반응, 기능, 경로 또는 활성에 대해 변화(즉, GPCR 및 원하는 생물학적 또는 생리학적 효과에 따라서, 개별적으로 작동제, 길항제 또는 역 작동제로서의 활성)를 일으킴을 의미할 수 있다. 다시, 당업자에게 분명하듯이, 작동제 또는 길항제로서의 이러한 작용은 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로 및/또는 임의의 적합한 (시험관내 및 대체적으로 세포성 또는 생체내) 분석법, 예컨대 본원, 또는 본원에 인용된 선행 기술에 기재된 분석법을 사용하여 결정될 수 있다. 특히, 작동제 또는 길항제로서의 작용은 의도된 생물학적 또는 생리학적 활성이, 개별적으로, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 존재하지 않음을 제외하고 동일한 조건하에 동일한 분석법에서의 생물학적 또는 생리학적 활성에 비하여, 적어도 1%, 바람직하게는 적어도 5%, 예컨대 적어도 10% 또는 적어도 25%, 예를 들면 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 90% 이상 증가 또는 감소하도록 한다.
- [0368] 조정은 예를 들면 분자병용 조정(예를 들면, 문헌[George et al., Nat Rev Drug Discov 1:808-820 (2002)]; [Kenakin, Trends Pharmacol Sci 25:186-192 (2002)] 및 [Rios et al., Pharmacol Ther 92:71-87 (2001)]을 참조한다), 및/또는 GPCR의 그의 기질 또는 리간드로의 결합을 감소 또는 저해함, 및/또는 GPCR로의 결합에 대한 천연 리간드 및 기질과의 경쟁을 포함한다. 조정은 또한 GPCR 또는 이것이 관여하는 기작이나 경로의 활성화를 포함한다. 조정은 가역적이거나 비가역적일 수 있지만, 약학적 및 약리학적 목적을 위해 대체적으로 가역적 방식일 것이다.
- [0369] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 아미노산 서열, 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포, 생성물 및 조성물을 제조 또는 생성하기 위한 방법에 관한 것이다. 이러한 방법의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다.

- [0370] 일반적으로, 이를 방법은:
- [0371] a) 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 제공하는 단계;
- [0372] b) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화성을 갖는 아미노산 서열에 대해 아미노산 서열의 상기 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 스크리닝하는 단계; 및
- [0373] c) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화성을 갖는 아미노산 서열(들)을 단리하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0374] 특히, 이러한 방법의 단계 b)에서, 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는, 적합한 세포의 표면 상에서 발현된 GPCR에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열에 대해; GPCR의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(본원에 기재된 바와 같다)에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열에 대해; 및/또는 GPCR의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프의 아미노산 서열로부터 유래되거나 이에 기초한 웹티드에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0375] 이러한 방법에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 아미노산 서열의 임의의 적합한 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 예를 들면, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 면역글로불린 서열(본원에 기재된 바와 같다)의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리, 예컨대 면역글로불린 서열의 천연 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 면역글로불린 서열의 합성 또는 반합성 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 및/또는 친화도 증진 처리된 면역글로불린 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.
- [0376] 또한, 이러한 방법에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 중쇄 가변 도메인(예컨대, V_H 도메인 또는 V_L 도메인) 또는 경쇄 가변 도메인의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 예를 들면, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 도메인 항체 또는 단일 도메인 항체의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리이거나, 도메인 항체 또는 단일 도메인 항체로서 작용가능한 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.
- [0377] 이러한 방법의 한 바람직한 양태에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는, 예를 들면, GPCR로, 또는 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 그의 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도된 면역글로불린 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 하나의 특정 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들), 또는 그로부터 유도된 적합한 웹티드일 수 있다. 대안으로, 본원에 언급된 바와 같이, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는, 예를 들면 리풀딩된 GPCR로, 또는 표면 상에 GPCR을 갖는 세포, 또는 이러한 세포로부터 유도된 세포 분별물 또는 제조물로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도된 면역글로불린 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.
- [0378] 상기 방법에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 예를 들면, 스크리닝을 촉진시키기 위해 파지, 파지미드, 리보솜 또는 적합한 미생물(예컨대, 효모) 상에 디스플레이될 수 있다. 아미노산 서열(의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리)을 디스플레이하고 스크리닝하기 위해 적합한 방법, 기법 및 숙주 유기체는, 예를 들면 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다. 또한 문헌[Hoogenboom in Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005)]을 참조한다.
- [0379] 또 다른 양태에서, 아미노산 서열을 생성하는 방법은 적어도
- [0380] a) 아미노산 서열을 발현하는 세포의 컬렉션 또는 샘플을 제공하는 단계 ;
- [0381] b) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 친화성을 갖는 아미노산 서열을 발현하는 세포에 대해 세포의 상기 컬렉션 또는 샘플을 스크리닝하는 단계; 및
- [0382] c) (i) 상기 아미노산 서열을 단리하는 단계; 또는
 (ii) 상기 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열을 상기 세포로부터 단리한 후, 상기 아미노산 서열을 발현시키는 단계를 포함한다.
- [0384] 특히, 이러한 방법의 단계 b)에서, 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 적합한 세포의 표면 상에서 발현된 GPCR에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 발현하는 세포에 대해; GPCR의 세포외

부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프(본원에 기재된 바와 같다)에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 발현하는 세포에 대해; 및/또는 GPCR의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프의 아미노산 서열로부터 유래되거나 이에 기초한 웹티드에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 발현하는 세포에 대해 스크리닝될 수 있다. 이는 자체 공지된 방법 및 기법, 예를 들면 본원에 언급된 방법 및 기법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0385] 예를 들면, 원하는 아미노산 서열이 면역글로불린 서열인 경우, 세포의 컬렉션 또는 샘플은, 예를 들면 B 세포의 컬렉션 또는 샘플일 수 있다. 또한, 이 방법에서, 세포의 샘플은 GPCR로, 또는 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 그의 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도될 수 있다. 하나의 특정 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프(들), 또는 그로부터 유도된 적합한 웹티드일 수 있다. 다르게는, 본원에 언급된 바와 같이, 세포의 샘플은, 예를 들면 리풀딩된 GPCR로, 또는 표면 상에 GPCR을 갖는 세포, 또는 이러한 세포로부터 유도된 세포 분별물 또는 제조물로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도될 수 있다.

[0386] 상기 방법은, 당업자에게는 분명한 바와 같이, 임의의 적합한 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들면 EP 제0 542 810호, WO 제05/19824호, WO 제04/051268호 및 WO 제04/106377호를 참조한다. 단계 b)의 스크리닝은 바람직하게는 유세포분석 기법, 예컨대 FACS를 사용하여 수행된다. 이를 위해, 예를 들면 문헌[Lieby et al., Blood, Vol. 97, No. 12, 3820 (2001)]을 참조한다.

[0387] 또 다른 양태에서, GPCR에 대해 유도되는 아미노산 서열을 생성하는 방법은 적어도

[0388] a) 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 제공하는 단계;

[0389] b) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화성을 갖는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열에 대해 핵산 서열의 상기 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 스크리닝하는 단계; 및

[0390] c) 상기 핵산 서열을 단리한 후, 상기 아미노산 서열을 발현시키는 단계를 포함한다.

[0391] 특히, 이러한 방법의 단계 b)에서, 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 적합한 세포의 표면 상에서 발현된 GPCR에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 대해; GPCR의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프(본원에 기재된 바와 같다)에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 대해; 및/또는 GPCR의 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프의 아미노산 서열로부터 유래되거나 이에 기초한 웹티드에 결합하고/하거나 이에 대해 친화도를 가질 수 있는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열에 대해 스크리닝될 수 있다. 이는 자체 공지된 방법 및 기법, 예를 들면 본원에 언급된 방법 및 기법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0392] 이러한 방법에서, 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 예를 들면 면역글로불린 서열의 천연 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 면역글로불린 서열의 합성 또는 반합성 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 및/또는 친화도 증진 처리된 면역글로불린 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.

[0393] 또한, 이러한 방법에서, 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 중쇄 가변 도메인(예컨대, V_H 도메인 또는 V_{HH} 도메인) 또는 경쇄 가변 도메인의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩할 수 있다. 예를 들면, 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 도메인 항체 또는 단일 도메인 항체의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리, 또는 도메인 항체 또는 단일 도메인 항체로서 작용가능한 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩할 수 있다.

[0394] 이러한 방법의 한 바람직한 양태에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는, 예를 들면 GPCR로, 또는 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 그의 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도된 핵산 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 하나의 특정 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포의 에피토프(들), 또는 그로부터 유도된 적합한 웹티드일 수 있다. 다르게는, 본원에 언급된 바와 같이, 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는, 리풀딩된 GPCR로, 또는 표면 상에 GPCR을 갖는 세포 또는 이러한 세포로부터 유도된 세포 분별물 또는 제조물로 적합하게 면역화된 포유동물로부터 유도된 면역 세트, 컬렉션 또는 라이

브러리일 수 있다.

[0395] 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 예를 들면 종쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩할 수 있다. 하나의 구체적인 양태에서, 뉴클레오티드 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 V_{III} 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩할 수 있다.

[0396] 상기 방법에서, 뉴클레오티드 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 예컨대, 스크리닝을 촉진시키기 위해 파지, 파지미드, 리보솜 또는 적합한 미생물(예컨대, 효모) 상에 디스플레이될 수 있다. 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열(의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리)을 디스플레이하고 스크리닝하기 위해 적합한 방법, 기법 및 숙주 유기체는, 예를 들면 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명해질 것이다. 또한 문헌 [Hoogenboom in Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005)]을 참조한다.

[0397] 본 발명은 또한 상기 방법에 의해, 또는 대안으로 상기 방법 중 하나 및 추가로 적어도 상기 면역글로불린 서열의 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 결정하는 단계, 및 상기 아미노산 서열을 자체 공지된 방식으로, 예컨대 적합한 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서 발현시키거나 화학적으로 합성함으로써 발현 또는 합성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득된 아미노산 서열에 관한 것이다.

[0398] 또한, 상기 단계에 이어, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열은 적합하게 인간화(또는 대안으로 카멜화)되고/되거나; 이렇게 수득된 아미노산 서열(들)은 서로 또는 하나 이상의 다른 적합한 아미노산 서열에 연결되어(임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커를 통해) 본 발명의 폴리펩티드를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 아미노산 서열을 코딩하는 핵산 서열은 적합하게 인간화(또는 대안으로 카멜화)되고 적합하게 발현될 수 있고/있거나; 본 발명의 아미노산 서열을 코딩하는 하나 이상의 다른 핵산 서열은 서로 연결되거나 다른 적합한 아미노산 서열을 코딩하는 하나 이상의 다른 핵산 서열에 연결되고(임의적으로는 하나 이상의 다른 적합한 링커를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 통해), 이후 이렇게 수득된 뉴클레오티드 서열은 본 발명의 폴리펩티드를 제공하도록 적합하게 발현될 수 있다.

[0399] 본 발명은 추가로 GPCR와 관련된 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하기 위한 본원에 기재된 아미노산 서열, 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포, 생성물 및 조성물의 적용성 및 용도뿐만 아니라, 방법에 관한 것이다. 바람직하지만 비제한적인 몇몇 적용성 및 용도는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다. 예를 들면, 본원에 언급된 바와 같이, 후각 GPCR에 대해 유도되는 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디는 및 폴리펩티드는 인공 향료 또는 향수로서의 용도를 나타낼 수 있을 것으로 예상된다. 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는, 이들이 유도되는 GPCR을 발현하는 세포를, 예를 들면 시험관내(예를 들어 웨스턴 블롯, 면역침전 또는 면역형광 기법을 사용하여) 또는 생체내에서(예를 들어 적합한 영상화 기법을 사용하여) 검출하기 위한 마커로서의 용도를 나타낼 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 그들이 유도되는 GPCR(이를 발현하는 세포)에 대한 친화도 정제 기법에서의 용도를 나타낼 수 있다.

[0400] 본 발명의 다른 양태, 실시형태, 이점 및 적용분야는 또한 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이며, 여기서 본 발명은 본 발명의 나노바디 및 이를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드(이는 본 발명의 몇몇 바람직한 양태를 형성한다)에 대해 보다 상세히 기재되고 논의될 것이다.

[0401] 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명하듯이, 나노바디는 일반적으로 "dAb" 또는 유사한 (단일) 도메인 항체 또는 면역글로불린 서열에 비하여 특정 이점(본원에 개략화된다)을 제공하고, 이러한 이점은 본 발명의 나노바디에 의해서도 제공된다. 그러나, 이후 교시의 보다 일반적인 양태가 본 발명의 다른 아미노산 서열에 적용될 수도 있음(직접적으로 또는 유사하게)은 당업자에게 분명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0402] 도 1: 선택 절차의 개략적 대표도.

도 2. 파지 ELISA로부터의 결과(실시예 1.5에 기재된 바와 같다). 238C1, 238D2, 238F3은 비발현 막(-)에 비해 CXCR4 발현 막에 대해 높은 특이성을 갖는 것으로 나타났다.

도 3. CXCR4에 결합하는 나노바디 클론의 1차 및 2차 스크린. [¹²⁵I]-CXCL12 경쟁 결합 실험을, CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 세포 막 상에서 주변세포질 분별물(1:10)로 직접적으로 수행하였다. 모든 1차 히트(hit)(A)를 제2 스크린(B)에서 확인하였다. AMD3100(3 μM) 또는 비히클(-)에 의한 대조 실험을 수행하여 각각 완전히 대체되고 전혀 대체되지 않음을 보여주었다.

도 4: CXCR4로의 1가 나노바디 및 참조 리간드의 경쟁 결합. A-C) 방사성 리간드로서의 [¹²⁵I]-CXCL12, [¹²⁵I]-238D2 또는 [¹²⁵I]-238D4에 의한 경쟁 결합 실험을, CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 세포 막 상에서 수행하였다. AMD3100(3 μM; AMD), CXCL12(30 nM; XL12) 또는 비히클(-)에 의한 대조 대체 실험을 수행하였다. 데이터는 평균 ±S.E.M.(n = 2 내지 6)으로 제시된다. D) 총 결합(비히클; -) 및 방사성 리간드로서의 [¹²⁵I]-238D2 또는 [¹²⁵I]-238D4에 의한 경쟁 결합 실험(3 μM AMD3100; AMD)을, CXCR4 또는 CXCR3을 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 세포 막 상에서 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 3)으로 제시된다.

도 5: 1가 항체 238D2 및 238D4는 강력한 CXCR4 길항제이다. A) 이노시톨 포스페이트(IP) 축적 실험을, CXCR4 및 G_{αq/11}를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포에서 수행하였다. 작용(agonism) 실험(왼쪽 그래프)은 238D2 및 238D4에 대해 고유 활성이 없음을 보여준다. 길항(antagonism) 실험(오른쪽 그래프)은 CXCL12(30 nM)의 존재하에 수행 한 후 1시간 동안 238D2 또는 238D4와 함께 항온처리하였다. 비히클(-) 또는 AMD3100(3 μM; AMD)에 의한 대조 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 4)으로 제시된다. B) 리포터(reporter) 유전자 실험을 pCRE/β 갈락토시다아제(galactosidase)로 일시적으로 형질감염된 HEK293T 및 CXCR4를 코딩하는 플라스미드에서 수행하였다. 238D2 및 238D4에 대한 작동제 활성이 전혀 관찰되지 않았다(왼쪽 그래프). 데이터는 평균±S.E.M.(n = 3)으로 제시된다. CXCL12 유도된 리포터 유전자 활성화의 경쟁적 길항작용을 보여주는 실험을, 238D2 또는 238D4의 농도 증가에 따른 CXCL12에 대한 농도 반응 곡선을 확립함으로써 수행하였다(오른쪽 그래프). 쉴드(Schild) 회귀 분석 그래프가 포함되어 있다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 4 내지 6)으로 제시된다. C) 케모티엑스(ChemoTx)TM 플레이트를 사용하는 주화성 실험을, CXCR4 내인성 발현 주르캣(Jurkat) 세포로 수행하였다. 작용 실험(왼쪽 그래프)은 주르캣 세포가 주화성 플레이트의 상위 구간으로부터 CXCL12를 향해 이동하지만 하위 구간에서는 238D2 및 238D4를 향해 이동하지 않음을 보여준다. CXCL12(0.3 nM)를 향한 이동의 저해를 보여주는 실험을 양쪽 구간에서 238D2 또는 238D4의 존재하에 수행하였다. AMD3100(3 μM; AMD)에 의한 대조 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 4)으로 제시된다.

도 6: 단일클론을 서열화하고 그들의 유사성에 기초하여 분류하여 패밀리를 형성한다(2개 초과의 서열). 같은 래인 상의 클론은 100% 동일하다. U = 서로에 대해 관련되지 않은 특유의 서열.

도 7: 단클론 나노바디 238D2 및 238D4는 캐모카인 CCR5, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR6, β₂ 아드레날린 성 및 히스타민 H₄ 수용체에 대한 작동제 또는 길항제로서 작용하지 않는다. 선택성 스크린을, 238D2 및 238D4의 2가지 농도로 작동제의 EC₅₀~EC₈₀의 존재하 및 부재하에(β₂ 아드레날린수용체의 조사를 위해) 또는 포스콜린(forskolin)의 존재하에(3 μM; 모든 다른 수용체의 조사를 위해), 언급된 수용체(또는 내인성 발현된 β₂ 아드레날린수용체의 조사를 위한 모의수용체(mock))를 코딩하는 cDNA로 일시적으로 형질감염된 HEK293T 세포 상에서 CRE/β 갈락토시다아제 수용체 유전자 분석법을 사용하여 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 2-3)로 제시된다.

도 8: 2가 나노바디는 그들의 1가 대응물에 비해 증가된 친화도 및 저해 효능을 나타낸다. A) [¹²⁵I]-CXCL12에 의한 경쟁 결합 실험을, CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 세포 막 상에서 수행하였다. AMD3100(3 μM; AMD), CXCL12(30 nM; XL12) 또는 비히클(-)에 의한 대조 대체 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 2 내지 6)으로 제시된다. B) 케모티엑스TM 플레이트를 사용하는 주화성 실험을 CXCR4 내인성 발현 주르캣 세포로 수행하였다. 하위 구간에서 CXCL12(0.3 nM)를 향한 이동의 저해를 보여주는 실험을 양쪽 구간에서 나노바디의 존재하에 수행하였다. AMD3100(3 μM; AMD)에 의한 대조 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.(n = 3 내지 4)으로 제시된다.

도 9: 2가 항체는 CXCR4 매개 신호전달을 저해한다. CXCR4 및 키메라성(chimeric) G_{αq/11} 단백질로 형질감염된 세포에서 CXCL12 유도된 이노시톨 포스페이트 축적은 1가 및 2가 나노바디에 의해 저해된다. 2가 나노바디는 보다 강력히 저해한다.

도 10: 238D2 및 238D4는 [¹²⁵I]-CXCL12를 구성적 활성 CXCR4 돌연변이체 N119A로부터 대체한다. CXCL12 및 플레리사포르(plerixafor)에 의한 대조 실험을 수행하였다(n = 3).

도 11: 나노바디 238D4, L3 및 L8는 역 길항제인 반면, 238D2는 구성적 활성 CXCR4 돌연변이체 N119A에서 중성 길항제로서 작용한다. A) 나노바디 및 참조 리간드에 의한 염기성 이노시톨 포스페이트 축적의 리간드 매개 변

화($n = 3$ 내지 5). B-D) 중성 길항체 플레릭사포르(AMD3100)에 의한 238D4, L3 및 L8의 역 길항작용 효과의 저해($n = 2$).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0403]

7개의 막관통 수용체, 7TM 수용체, 7개 나선(heptahelical) 수용체, 및 G 단백질 연결된 수용체(GPLR: G-protein linked receptor)로서도 공지된 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)는 세포외 신호(리간드 결합)을 세포내 신호(G 단백질 활성화)로 변환시키는 막관통 수용체의 단백질 패밀리이다. GPCR은 7개의 막 스패닝 도메인 또는 막관통 나선을 갖는 내재성 막 단백질(integral membrane protein)이다. 수용체의 세포외 부분은 글리코실화될 수 있다. 세포외 루프는 또한 2개의 고도로 보존된 시스테인 잔기를 포함하고, 이는 디설파이드 결합을 구축하여 수용체 구조를 안정화시킨다.

[0404]

막 단백질의 가장 크고 가장 다양한 군으로부터의 GPCR은 신호 변환에 관여되었다(Howard et al., Trends Pharmacol. Sci. 22:132-40, 2001). GPCR은 다양한 세포 및 생물학적 기능, 예컨대 자극 반응 경로(세포간 소통으로부터 생리학적 감지까지), 예를 들면, 배발생(embryogenesis), 신경전달물질 방출, 신경감각(예를 들어, 15개의 화학감각 기능, 예컨대 미각 및 후각)(Mombaerts, Science 286:707-711, 1999), 뉴런 축색돌기 길잡이 (Mombaerts et al., Cell 87:675, 1996; Mombaerts et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 56:135, 1996), 염증 부위를 표적화하는 백혈구(Tager et al., J. Exp. Med., 192:439-46, 2000), 및 세포 생존, 증식 및 분화(Ryan et al., J. Biol Chem. 273:13613-24, 1998)에 관여된다.

[0405]

GPCR 목록의 복잡성은 면역글로불린 및 T 세포 수용체 유전자의 조합된 복잡성을 뛰어넘고, GPCR 수퍼패밀리의 구성원은 무려 2,000개나 되고, 또는 인간 게놈의 1.5% 보다 높은 것으로 추정된다. 추가로 GPCR 수퍼패밀리의 구성원은 인간에서 임상적으로 사용되는 현행의 약학적 약물의 50% 초과의 직접적 또는 간접적 표적이다.

[0406]

기능의 다양성은 광자(로돕신(rhodopsin), 원형적(archetypal) GPCR)로부터 소분자(히스타민 수용체의 경우)에 걸쳐 단백질(예를 들면, 케모카인 수용체)에 이르기까지 패밀리의 구성원에 의해 인식되는 광범위한 범위의 리간드와 부합된다. 인간 GPCR 패밀리 및 인간 GPCR의 리간드에 대한 개요를 위해 미국 특허출원 제2002/0106739 호의 도 1을 참조한다.

[0407]

GPCR은 구조적 상동성 및 구조적 유사성에 기초하여 4개의 부류로 분류될 수 있다: 클래스 A(로돕신 유사), 클래스 B(세크레틴(secretin) 유사), 클래스 C(대사조절형/페로몬), 및 클래스 D(진균류 페로몬)이고, 클래스 A 수용체, 클래스 B 수용체, 및 카복실 말단 테일(tail)이 실질적으로 존재하지 않는 수용체가 주요 클래스를 형성한다. GPCR은 따라서 HEK-293 세포에서 래트, 8-어레스틴(arrestin)-2에 대한 친화도를 갖는 그들의 상호작용에 기초하여 분류될 수 있고, 그들의 카복실 말단 테일중의 아미노산 잔기 및 그들의 카복실 말단 테일의 길이에 기초하여 예측될 수 있다. 클래스 B 수용체는 그의 카복실 말단 테일에 적절히 위치된 하나 이상의 포스포릴화 부위(예를 들어, 포스포릴화 부위의 군집)를 가져서, 그는 미국 특허 제5,891,646호, 문현[Oakley, et al., Journal of Biological Chemistry, Vol 275, No. 22, pp 17201-17210, June 2, 2000], 및 [Oakley et al., Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, No. 22, pp 19452-19460, 2001]에 기재된 바와 같은 조건하에서 HEK-293 세포에서 래트 8-어레스틴-2를 엔도솜으로 모으도록 하는 GPCR이다. 클래스 A 수용체는 그의 카복실 말단 테일에 적절히 위치된 하나 이상의 포스포릴화 부위(예를 들어, 포스포릴화 부위의 군집)를 갖지 않아서, 클래스 B 수용체에 대해 상기 기재된 조건하에서 HEK-293 세포에서 래트 8-어레스틴-2를 엔도솜으로 모으지 않도록 하는 GPCR이다. 실질적으로 카복실 말단 테일이 존재하지 않는 수용체로는, 예를 들면, 후각 및 미각 수용체가 포함된다.

[0408]

GPCR의 생물학적 및 생리학적 역할의 몇몇 예로는 다음이 포함된다:

[0409]

- 시각적 감각: 옵신(opsin)은 광이성화 반응을 사용하여 전자기 방사선을 세포 신호로 번역한다. 로돕신은, 예를 들면, 상기 목적을 위해 11-시스-레티날(retinal)의 모든 트랜스-레티날로의 전환을 사용한다.

[0410]

- 후각적 감각: 후각 상피의 수용체는 취기체(후각 수용체) 및 페로몬(서비스 수용체)에 결합한다

[0411]

- 행동 및 기분 조절: 포유동물 뇌에서의 수용체는 세로토닌, 도파민, GABA 및 글루타메이트를 비롯한 수개의 상이한 신경전달물질에 결합한다.

[0412]

- 면역 시스템 활성 및 염증의 조절: 케모카인 수용체는 면역계의 세포 사이의 세포간 소통을 중재하는 리간드에 결합하고; 수용체, 예컨대 히스타민 수용체는 염증 중재자에 결합하고 염증 반응에서 표적 세포 유형과 결합한다.

- [0413] - 자율 신경계 전달: 교감 및 부교감 신경계는 GPCR 경로에 의해 조절된다. 이러한 신경계는 신체의 자율 기능, 예컨대 혈압, 심박 속도 및 소화 과정을 조절한다.
- [0414] 일반적으로, GPCR에 대해 표준 편람, 예컨대 문헌[G Protein Coupled Receptors Handbook, L. Devi (Ed.), Humana Press, 2005]뿐만 아니라, 이용가능한 데이터베이스, 예컨대 GPCRDB(예를 들면 <http://www.gpcr.org/7tm/htmls/entries.html> 참조)를 참조한다.
- [0415] 따라서, 일반적으로, 본원에서 사용되는 경우, 용어 "G-단백질 커플링된 수용체"(또는 "GPCR")는, 세포에 의해 발현될 경우, G-단백질(예를 들어, α , β , γ 서브유닛으로 구성되고 GTP를 가수분해하는 단백질)과 결합하는 수용체를 의미한다. 바람직하게는, GPCR은 "7개의 막관통 분절 수용체"(또는 "7 TMS 수용체")이고, 이는 소수성 막관통 스패닝 영역을 구조적으로 포함하는 단백질을 지칭한다.
- [0416] GPCR의 몇몇 비제한적인 예로는, 제한되지 않지만 다음을 포함한다:
- [0417] - 현재 시판되거나 임상 개발중인 약제(소분자 또는 생물학적 제제)(예를 들면 본원에 언급된 바와 같다)를 위한 공지된 표적인 GPCR;
- [0418] - 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH: luteinizing hormone releasing hormone)(고나도트로핀 방출 호르몬(GnRH: gonadotropin releasing hormone)으로도 공지됨) 수용체, M1 무스카린성(muscarinic) 수용체 및 D2-아드레날린성 수용체;
- [0419] - 오피오이드(opioid) 수용체, 엔도텔린(endothelin) 수용체, 안지오텐신(angiotensin) 수용체, 신경펩티드 Y 수용체 및 세로토닌(serotonin) K 수용체;
- [0420] - Gq/11 G-단백질, 예컨대 LHRH(=GnRH), 아세틸콜린(α 1, 3 및 5 서브타입), M1 무스카린, 아데노신 1, CC-아드레날린성(a1A, a1B 및 a1C 서브타입), 안지오텐신(AT1A 서브타입), 봄베신(bombesin)(BBI 및 B132 서브타입), 브래디ки닌(bradykinin)(132 서브타입), C5a, 콜리시스토키닌(cholycystokinin)(CCKa 및 CCKb 서브타입), 엔도텔린(endothelin)(Eta 및 Etb 서브타입), 글루타메이트(mGlul, 5 서브타입), 5HT(2A, B 및 C 서브타입), 히스타민(H1 서브타입), 뉴로텐신(neurotensin), 뉴로키닌(neurokinin)(NK2, 3 서브타입), 옥시토신(oxytocin), 갑상선자극호르몬 방출 호르몬(TRH: thyrotropin releasing hormone), 갑상선 자극 호르몬(TSH: thyroid stimulating hormone), 트롬복산(thromboxane) A2 및 바소프레신(vasopressin)(V1a 서브타입)에 커플링된(즉, 결합된) GPCR;
- [0421] - Gs G-단백질, 예컨대 하기 수용체에 커플링된 GPCR: P2-아드레날린성, 심장 P-아드레날린성, 히스타민(H2 서브타입), 갑상선자극호르몬, 성장 호르몬 방출 인자, 아드레노코르티코트로핀성 호르몬(ACTH: adrenocorticotropic hormone), 5HT4, 모낭 자극 호르몬(FSH: follicle stimulating hormone), 갑상선 자극 호르몬(TSH), GLP-1, 글루카곤, 도파민5(D5: domamine5), 도파니엘(DI: doparninel), 칼시토닌(calcitonin), 아데노신2p(A2p: adenosine2p), 바소프레신2, 혈관작용 소장 폴리펩티드 및 부갑상선 호르몬;
- [0422] - Gi G-단백질, 예컨대 하기 수용체에 커플링된 GPCR: 5HT(IA, IB, ID 및 IF 서브타입), m글루타민R(2, 3 서브타입), 도파민4(D4), 도파민-2(D2) 카나비노이드(cannabinoid), 아데노신3(A3), 소마토스탄틴(somatostatin)(4, 3 서브타입), t-오피오이드, 6-오피오이드, K-오피오이드, 신경펩티드 Y(1, 2 서브타입);
- [0423] - US 제2002/0106739호에 언급된 GPCR;
- [0424] - 문헌[Lundstrom et al., J. Struct. Funct. Genomics, 2006 Nov 22; [Epub ahead of print]]의 표 1에 열거된 GPCR;
- [0425] - 소위 "오펜(orphan)" 수용체인 GPCR, 즉, 천연 리간드가 아직 공지되지 않은 다른 GPCR과 구조적으로 유사한 GPCR;
- [0426] - 표 C에 언급된 GPCR;
- [0427] - 표 D에 언급된 GPCR.
- [0428] 다른 GPCR은, 예를 들면 표준 편람, 예컨대 문헌[G Protein Coupled Receptor Handbook, L. Devi (Ed.), Humana Press, 2005];뿐만 아니라, 표준 데이터베이스, 예컨대 GPCRDB(예를 들면 <http://www.gpcr.org/7tm/htmls/entries.html> 참조)로부터 당업자에게 분명할 것이다.
- [0429] 본 기재내용, 실시예 및 양태에서:

[0430]

a) 별도로 지시되거나 정의되지 않는 한, 사용된 모든 용어는 당업자에게 분명할 당분야에서의 그들의 통상의 의미를 가진다. 예를 들면 표준 편람, 예컨대 문헌[Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd. Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)]; 문헌[F. Ausubel et al., eds., "Current protocols in molecular biology", Green Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)]; 문헌[Lewin, "Genes II", John Wiley & Sons, New York, N.Y., (1985)]; 문헌[Old et al., "Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering", 2nd edition, University of California Press, Berkeley, CA (1981)]; 문헌[Roitt et al., "Immunology" (6th. Ed.), Mosby/Elsevier, Edinburgh (2001)]; 문헌[Roitt et al., Roitt's Essential Immunology, 10th Ed. Blackwell Publishing, UK (2001)]; 및 문헌[Janeway et al., "Immunobiology" (6th Ed.), Garland Science Publishing/Churchill Livingstone, New York (2005)]뿐만 아니라, 본원에 인용된 일반적 배경지식을 참조하고;

[0431]

b) GPCR 수용체 분자는 활성 및 비활성 생물물리학적 상태 사이에서 입체구조적 평형으로 존재한다. 리간드의 수용체로의 결합은 평형을 활성 수용체 상태로 전이시킨다. 리간드의 4가지 유형이 존재한다: 작동제는 활성 상태를 선호하도록 평형을 전이시키는 리간드이고; 역 작동제 또는 길항제는 비활성 상태를 선호하도록 평형을 전이시키는 리간드이고; 중성 길항제는 평형에 영향을 주지 않는 리간드이다. 본원에서 사용되는 경우, "길항제"는 작동제와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합하지만 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않고, 이에 따라 작동제에 의해 유도되는 세포내 반응을, 작동제가 존재하고 길항제가 존재하지 않는 세포내 반응에 비해, 적어도 10%, 바람직하게는 15 내지 25%, 보다 바람직하게는 25 내지 50%, 가장 바람직하게는, 50 내지 100% 저해하는 리간드이다. 본원에서 사용되는 경우, "작동제"는 그것이 GDP에 결합할 경우 세포내 반응을 활성화시키는 리간드를 지칭한다. 본 발명에 따른 작동제는 수용체에 의해 중재되는 세포내 반응을, 작동제의 부재하의 세포내 반응에 비해, 적어도 2배, 바람직하게는 5배, 보다 바람직하게는 10배, 가장 바람직하게는 100배 이상(즉, 150배, 200배, 250배, 500배, 1000배, 10,000배 등) 증가시킬 수 있다. 본원에서 사용되는 경우, "역 작동제"는 그것이 수용체에 결합할 경우 세포 표면 수용체의 구조적 활성을 감소시키지만 작동제와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합하지 않는 리간드를 지칭한다. 본 발명에 따른 역 작동제는, 역 작동제의 부재하의 세포내 반응에 비해, 적어도 2배, 바람직하게는 5배, 보다 바람직하게는 10배 및 가장 바람직하게는 100배 이상(즉, 150배, 200배, 250배, 500배, 1000배, 10,000배 등) 감소시킬 수 있다. 본원에서 사용되는 경우, "역 길항제"는 그것이 수용체에 결합할 경우 세포 표면 수용체의 구성적 활성을 감소시키고 작동제와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합하는 리간드를 지칭한다. 본 발명에 따른 역 길항제는, 역 길항제의 부재하의 세포내 반응에 비해, 수용체에 의해 중재되는 구조적 세포내 반응을 적어도 2배, 바람직하게는 5배, 보다 바람직하게는 10배 및 가장 바람직하게는 100배 이상(즉, 150배, 200배, 250배, 500배, 1000배, 10,000배 등) 감소시킬 수 있다. 별도의 지시가 없는 한, 구체적으로 상세히 설명되지 않은 모든 방법, 단계, 기법 및 조작은, 당업자에게 분명하듯이, 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있거나 수행되어졌다. 예를 들면 다시 표준 편람 및 본원에 언급된 일반적 배경지식, 및 본원에 인용된 추가의 문헌뿐만 아니라, 예를 들면 하기 참조 문헌[Presta, Adv. Drug Deliv. Rev. 2006, 58 (5-6): 640-56]; 문헌[Levin and Weiss, Mol. Biosyst. 2006, 2(1): 49-57]; 문헌[Irving et al., J. Immunol. Methods, 2001, 248(1-2), 31-45]; 문헌[Schmitz et al., Placenta, 2000, 21 Suppl. A, S106-12, Gonzales et al., Tumour Biol., 2005, 26(1), 31-43](이는 단백질 조작, 예컨대 친화도 증진을 위한 기법 및 단백질, 예컨대 면역글로불린의 특이성 및 다른 원하는 특성을 개선시키기 위한 다른 기법에 대해 기재함)을 참조하고;

[0432]

c) 아미노산 잔기는 하기 표 A-2에 언급된 바와 같이 표준 3문자 또는 1문자 아미노산 코드에 따라 표시될 것이며;

[0433]

[표 A-2]

1문자 및 3문자 아미노산 코드

비극성, 비하전 (pH 6.0-7.0 에서) ⁽³⁾	알라닌	Ala	A
	발린	Val	V
	루신	Leu	L
	이소루신	Ile	I
	페닐알라닌	Phe	F
	메티오닌 ⁽¹⁾	Met	M
	트립토판	Trp	W
	프롤린	Pro	P
극성, 비하전 (pH 6.0-7.0 에서)	글리신 ⁽²⁾	Gly	G
	세린	Ser	S
	트레오닌	Thr	T
	시스테인	Cys	C
	아스파라긴	Asn	N
	글루타민	Gln	Q
	타이로신	Tyr	Y
극성, 하전 (pH 6.0-7.0 에서)	리신	Lys	K
	아르기닌	Arg	R
	히스티딘 ⁽⁴⁾	His	H
	아스파테이트	Asp	D
	글루타메이트	Glu	E

주:

- (1) 때때로 극성 비하전 아미노산으로 간주되기도 함.
- (2) 때때로 비극성 비하전 아미노산으로 간주되기도 함.
- (3) 당업자에게 명백한 바와 같이, 이 표에서 아미노산 잔기가 pH 6.0-7.0에서 하전 또는 비하전으로 언급된 사실은 상기 아미노산 잔기가 6.0 미만의 pH 및/또는 7.0 초과의 pH에서 가질 수 있는 전하를 고려한 것은 아님; 당업자에게 명백한 바와 같이, 표에 언급된 아미노산 잔기는 더 높거나 낮은 pH에서 하전 및/또는 비하전될 수 있음.
- (4) 당업계에 알려진 바와 같이, His 잔기의 전하는 작은 pH 변동에도 크게 영향을 받지만, His 잔기는 일반적으로 pH 약 6.5에서 실질적으로 비하전인 것으로 간주될 수 있음.

[0434]

[0435]

- d) 2개 이상의 뉴클레오티드 서열을 비교하기 위하여, 제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오티드 서열 사이의 "서열 동일성"의 백분율은 [제2 뉴클레오티드 서열에서 상응하는 위치의 뉴클레오티드와 동일한 제1 뉴클레오티드 서열 내의 뉴클레오티드의 수]를 [제1 뉴클레오티드 서열 내의 뉴클레오티드의 총 수]로 나눠주고, [100%]로 곱함으로써 계산될 수 있고, 여기서 제1 뉴클레오티드 서열과 비교하여 제2 뉴클레오티드 서열에서 뉴클레오티드의 각각의 결실, 삽입, 치환 또는 첨가는 단일 뉴클레오티드(위치)에서의 차이로 간주된다.

[0436]

대안으로, 2개 이상의 뉴클레오티드 서열 사이의 서열 동일성의 정도는 서열 정렬을 위한 공지의 컴퓨터 알고리즘(algorithm), 예컨대 표준 세팅(setting)을 사용하는 NCBI 블라스트(Blast) v2.0을 사용하여 계산될 수 있다. 서열 동일성의 정도를 결정하는 몇몇 다른 기법, 컴퓨터 알고리즘 및 세팅은 예를 들면 WO 제04/037999호, EP 제0 967 284호, EP 제1 085 089호, WO 제00/55318호, WO 제00/78972호, WO 제98/49185호 및 GB 제2 357 768-A호에 기재되어 있다.

[0437]

대체적으로, 상기 개략된 계산 방법에 따라 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 "서열 동일성"의 백분율을 결정하기 위해, 뉴클레오티드의 가장 큰 수를 갖는 뉴클레오티드 서열이 "제1" 뉴클레오티드로 정해지고, 나머지 뉴클레오티드 서열이 "제2" 뉴클레오티드 서열로 정해질 것이다;

[0438]

e) 2개 이상의 아미노산 서열을 비교하기 위하여, 제1 아미노산 서열과 제2 아미노산 서열 사이의 "서열 동일성"(본원에 "아미노산 동일성"으로도 지칭됨)의 백분율은 [제2 아미노산 서열에서 상응하는 위치의 아미노

산 잔기와 동일한 제1 아미노산 서열 내의 아미노산 잔기의 수]를 [제1 아미노산 서열 내의 아미노산 잔기의 총 수]로 나눠주고, [100%]로 곱함으로써 계산될 수 있고, 여기서 제1 아미노산 서열과 비교하여, 제2 아미노산 서열에서의 아미노산 잔기의 각각의 결실, 삽입, 치환 또는 첨가는 단일 아미노산 잔기(위치)에서의 차이, 즉 본원에 정의된 바와 같은 "아미노산 차이"로 간주된다.

[0439] 대안으로, 2개의 아미노산 서열 사이의 서열 동일성의 정도는 표준 세팅을 사용하는, 뉴클레오티드 서열에 대한 서열 동일성의 정도를 결정하기 위해 상기 언급된 바와 같은 공지의 컴퓨터 알고리즘을 사용하여 계산될 수 있다.

[0440] 대체적으로, 상기 개략된 계산 방법에 따라 2개의 아미노산 서열 사이의 "서열 동일성"의 백분율을 결정하기 위해, 아미노산 잔기의 가장 큰 수를 갖는 아미노산 서열이 "제1" 아미노산 서열로 정해지고, 나머지 아미노산 서열이 "제2" 아미노산 서열로 정해질 것이다.

[0441] 또한, 2개의 아미노산 서열 사이의 서열 동일성의 정도를 결정하는 데 있어서, 당업자라면 소위 "보존적" 아미노산 치환을 고려할 수 있는데, 이는 일반적으로 아미노산 잔기가 유사 화학 구조의 또 다른 아미노산 잔기로 대체되고 폴리펩티드의 기능, 활성 또는 다른 생물학적 특성에 거의 또는 본질적으로 전혀 영향을 주지 않는 아미노산 치환으로서 설명될 수 있다. 이러한 보존적 아미노산 치환은 당분야에, 예를 들면 WO 제04/037999호, GB-A-제3 357 768호, WO 제98/49185호, WO 제00/46383호 및 WO 제01/09300호로부터 공지되어 있고; 이러한 치환의 (바람직한) 유형 및/또는 조합은 WO 제04/037999호뿐만 아니라, WO 제98/49185호 및 본원에 인용된 추가의 문헌으로부터의 적절한 교시에 기초하여 선택될 수 있다.

[0442] 이러한 보존적 치환은 바람직하게는 하기 군 (a) 내지 (e) 중 하나의 아미노산이 동일한 군 내의 또 다른 아미노산 잔기로 치환되는 치환이다: (a) 작은 지방족 비극성 또는 약간 극성의 잔기: Ala, Ser, Thr, Pro 및 Gly; (b) 극성의 음성으로 하전된 잔기 및 이들의 (비하전된) 아미드: Asp, Asn, Glu 및 Gln; (c) 극성의 양성으로 하전된 잔기: His, Arg 및 Lys; (d) 큰 지방족 비극성 잔기: Met, Leu, Ile, Val 및 Cys; 및 (e) 방향족 잔기: Phe, Tyr 및 Trp.

[0443] 특히 바람직한 보존적 치환은 다음과 같다: Ala의 Gly 또는 Ser로의 치환; Arg의 Lys로의 치환; Asn의 Gln 또는 His로의 치환; Asp의 Glu로의 치환; Cys의 Ser로의 치환; Gln의 Asn로의 치환; Glu의 Asp로의 치환; Gly의 Ala 또는 Pro로의 치환; His의 Asn 또는 Gln로의 치환; Ile의 Leu 또는 Val로의 치환; Leu의 Ile 또는 Val로의 치환; Lys의 Arg, Gln 또는 Glu로의 치환; Met의 Leu, Tyr 또는 Ile로의 치환; Phe의 Met, Leu 또는 Tyr로의 치환; Ser의 Thr로의 치환; Thr의 Ser로의 치환; Trp의 Tyr로의 치환; Tyr의 Trp로의 치환; 및/또는 Phe의 Val, Ile 또는 Leu로의 치환.

[0444] 본원에 기재된 폴리펩티드에 적용되는 임의의 아미노산 치환은 또한 문헌[Schulz et al., Principles of Protein Structure, Springer-Verlag, 1978]에 기재된 상이한 종들의 상동 단백질 사이의 아미노산 편차의 빈도에 대한 분석, 문헌[Chou and Fasman, Biochemistry 13: 211, 1974] 및 문헌[Adv. Enzymol., 47: 45-149, 1978]에 기재된 구조 형성 전위의 분석, 및 문헌[Eisenberg et al., Proc. Nad. Acad. Sci. USA 81: 140-144, 1984]; 문헌[Kyte & Doolittle; J Molec. Biol. 157: 105-132, 1981], 및 문헌[Goldman et al., Ann. Rev. Biophys. Chem. 15: 321-353, 1986]에 기재된 단백질에서의 소수성 패턴의 분석에 기초할 수 있고, 이를 모두는 본원에 전체가 참고로 인용된다. 나노바디의 1차, 2차 및 3차 구조에 대한 정보는 본원의 기재내용 및 상기 인용된 일반적 배경지식에서 제공된다. 또한, 이를 위하여, 라마(Llama)로부터의 V_H 도메인의 결정 구조는 예를 들면 문헌[Desmyter et al., Nature Structural Biology, Vol. 3, 9, 803(1996)]; 문헌[Spinelli et al., Natural Structural Biology (1996); 3, 752-757]; 및 문헌[Decanniere et al., Structure, Vol. 7, 4, 361 (1999)]에 의해 제공된다. 종래의 V_H 도메인에서 V_H/V_L 계면 및 이들 위치에 유효한 카멜화 치환을 형성하는 몇몇 아미노산 잔기에 대한 추가의 정보는 상기 인용된 선행 기술에서 찾아볼 수 있고;

[0445] f) 아미노산 서열 및 핵산 서열은 그들이 이들의 전체 길이에 대해 100%의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같다)을 가진다면 "정확히 동일"한 것으로 일컬어지며;

[0446] g) 2개의 아미노산 서열을 비교할 때, "아미노산 차이"라는 용어는, 제2 서열에 비교된, 제1 서열의 위치상의 단일 아미노산 잔기의 삽입, 결실 또는 치환을 지칭하고; 2개의 아미노산 서열이 1개, 2개 이상의 이러한 아미노산 차이를 갖는 것으로 이해되고;

[0447] h) 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열이 각각 또 다른 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열을 "포함"하거나

나, 또 다른 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열로 "본질적으로 구성"된다고 일컬어지는 경우, 이는 후자의 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열이 각각 먼저 언급된 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열 내로 혼입되었음을 의미할 수 있으나, 보다 대체적으로 이는 일반적으로 먼저 언급된 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열이 실제로 어떻게 생성되거나 수득되는지와는 무관하게(이는 예를 들면 본원에 기재된 임의의 적합한 방법에 의한 것일 수 있음), 전술된 서열이 그의 서열 내에 각각 후자의 서열과 동일한 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열을 갖는 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기의 신장부를 포함함을 의미한다. 비제한적 예로서, 본 발명의 나노바디가 CDR 서열을 포함한다고 하면, 이는 상기 CDR 서열이 본 발명의 나노바디 내로 혼입되었음을 의미할 수 있으나, 보다 대체적으로 이는 일반적으로, 본 발명의 나노바디가 어떻게 생성되고 수득되었는지와 무관하게 그의 서열 내에 상기 CDR 서열과 동일한 아미노산 서열을 갖는 아미노산 잔기의 신장부를 포함함을 의미한다. 또한, 후자의 아미노산 서열이 특이적인 생물학적 또는 구조적 기능을 가질 경우, 이는 바람직하게는 전술된 아미노산 서열에서 본질적으로 동일하거나, 유사하거나 동등한 생물학적 또는 구조적 기능을 가짐(달리 말하면, 전술된 아미노산 서열은, 후자의 서열이 본질적으로 동일하거나, 유사하거나 동등한 생물학적 또는 구조적 기능을 수행할 수 있도록 하는 것이 바람직함)을 주지해야 한다. 예를 들면, 본 발명의 나노바디가 각각 CDR 서열 또는 골격 서열을 포함한다고 할 경우, CDR 서열 및 골격은 바람직하게는 상기 나노바디에서 각각 CDR 서열 또는 골격 서열처럼 작용할 수 있다. 또한, 뉴클레오티드 서열이 또 다른 뉴클레오티드 서열을 포함한다고 할 경우, 먼저 언급된 뉴클레오티드 서열은, 그것이 발현 생성물(예를 들면 폴리펩티드)내로 발현될 경우, 후자의 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 아미노산 서열이 상기 발현 생성물의 일부를 형성하도록(달리 말하면, 후자의 뉴클레오티드 서열은 먼저 언급된 보다 큰 뉴클레오티드 서열과 동일한 판독 프레임(reading frame)내에 있도록) 하는 것이 바람직하고;

[0448]

i) 핵산 서열 또는 아미노산 서열은, 예를 들면 그것의 천연 생물학적 공급원 및/또는 그것이 수득되는 반응 배지 또는 배양 배지에 비해, 그 서열이 상기 공급원 또는 배지에서 대체적으로 회합되는 적어도 하나의 다른 성분, 예컨대 또 다른 핵산, 또 다른 단백질/폴리펩티드, 또 다른 생물학적 성분 또는 거대분자 또는 하나 이상의 오염원, 불순물 또는 소수의 성분으로부터 분리되어진 경우, "본질적으로 단리된 (형태)"인 것으로 간주된다. 특히, 핵산 서열 또는 아미노산 서열은, 그것이 적어도 2배, 특히 적어도 10배, 보다 특히 적어도 100배, 및 1000배 이상 더 정제되어진 경우 "본질적으로 단리"된 것으로 간주된다. "본질적으로 단리된 형태"인 핵산 서열 또는 아미노산 서열은 적합한 기법, 예컨대 적합한 크로마토그래피 기법, 예컨대 폴리아크릴아미드-겔 전기이동을 사용하여 결정될 경우 바람직하게는 본질적으로 균질하며;

[0449]

j) 본원에서 사용된 "도메인"이라는 용어는 일반적으로 아미노산 서열의 구형 영역(예컨대 항체 쇄, 특히 중쇄 항체의 구형 영역), 또는 이러한 구형 영역으로 본질적으로 구성된 폴리펩티드를 지칭한다. 대체적으로, 이러한 도메인은, 예를 들면 시이트(sheet)로서 또는 이황화 결합에 의해 안정화된 펩티드 루프(예를 들면 3개 또는 4개의 펩티드 루프)를 포함할 것이다. "결합 도메인"이란 용어는 (본원에 정의된 바와 같은) 항원 결정자에 대해 유도된 이러한 도메인을 지칭하고;

[0450]

k) "항원 결정자"라는 용어는 항원 결합 분자(예컨대 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드), 보다 특히 상기 분자의 항원 결합 부위에 의해 인식되는 항원 상의 에피토프를 지칭한다. "항원 결정자" 및 "에피토프"라는 용어는 또한 본원에 상호교환적으로 사용될 수 있으며;

[0451]

l) 특정 항원 결정자, 에피토프, 항원 또는 단백질(또는 그의 하나 이상의 부분, 단편 또는 에피토프)에 (특이적으로) 결합될 수 있거나, 이에 대해 친화도 및/또는 특이성을 갖는 아미노산 서열(예컨대 본 발명의 나노바디, 항체, 폴리펩티드, 또는 일반적으로 항원 결합 단백질 또는 폴리펩티드 또는 그의 단편)은 상기 항원 결정자, 에피토프, 항원 또는 단백질에 "~에 대한(against)", 또는 "~에 대해 유도되는(directed against)"으로 일컬어지고;

[0452]

m) "특이성"이라는 용어는 특정 항원 결합 분자 또는 항원 결합 단백질(예컨대 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드) 분자가 결합될 수 있는 상이한 유형의 항원 또는 항원 결정자의 수를 지칭한다. 항원 결합 단백질의 특이성은 친화도 및/또는 결합력에 기초하여 결정될 수 있다. 항원의 항원 결합 단백질과의 해리에 대한 평형 상수(K_D)로 표시되는 친화도는 항원 결합 단백질 상에서 항원 결정자 및 항원 결합 부위 사이의 결합 강도에 대한 측정값이고; K_D 값이 적을 수록, 항원 결정자 및 항원 결합 분자간의 결합 강도는 강해진다(대안으로, 친화도는 $1/K_D$ 인 친화도 상수(K_A)로 표시될 수도 있음). 당업자에게 분명하듯이(예를 들면 본원의 추가의 개시내용에 기초하여), 친화도는, 목적하는 특정 항원에 따라서, 자체 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 결합력은 항원 결합 분자(예컨대 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드) 및 적절한 항원 사이의 결합 강도에 대한 측정값이다. 결합력

은 항원 결합 분자 상에서의 항원 결정자 및 그의 항원 결합 부위 사이의 친화도, 및 항원 결합 분자 상에 존재하는 적절한 결합 부위의 수 양자 모두에 관한 것이다. 전형적으로, 항원 결합 단백질(예컨대 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드)은 그들의 항원에 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몲/리터의 해리 상수(K_D)(즉, 10^5 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} 리터/몰의 회합 상수(K_A)로 결합할 것이다. 10^4 몲/리터 초과의 임의의 K_D 값(10^4 M^{-1} 미만의 임의의 K_A 값)은 일반적으로 비특이적 결합을 지시하는 것으로 간주된다. 바람직하게는, 본 발명의 1가 면역글로불린 서열은 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 원하는 항원에 결합할 것이다. 항원 또는 항원 결정자로의 항원 결합 단백질의 특이적 결합은 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로, 예를 들면 스카차드(Scatchard) 분석 및/또는 경쟁적 결합 분석법, 예컨대 표지면역분석법(RIA: radioimmunoassay), 효소 면역분석법(EIA: enzyme immunoassay) 및 샌드위치 경쟁 분석법(sandwich competition assay), 및 당분야에 자체 공지된 그의 상이한 변형법뿐만 아니라, 본원에 언급된 다른 기법들에 의해 결정될 수 있다.

[0453] 당업자에게 분명하듯이, 해리 상수는 실제 또는 겉보기 해리 상수일 수 있다. 해리 상수를 결정하는 방법은 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들면 본원에 언급된 기법들이 포함된다. 이와 관련하여, 또한 10^{-4} 몲/리터 초과 또는 10^{-3} 몲/리터(예를 들면 10^{-2} 몲/리터) 초과의 해리 상수를 측정할 수 없음이 분명할 것이다. 임의적으로는, 또한 당업자에게 분명하듯이, (실제 또는 겉보기) 해리 상수는 (실제 또는 겉보기) 회합 상수(K_A)에 기초하여 관계식 [$K_D = 1/K_A$]에 의해 계산될 수 있다.

[0454] 친화도는 분자 상호작용의 강도 또는 안정성을 표시한다. 친화도는 흔히 K_D , 또는 해리 상수로 제공되고, 이는 몲/리터(또는 M)의 단위를 가진다. 친화도는 또한 회합 상수, K_A 로서 표현될 수 있고, 이는 $1/K_D$ 와 같고 (몰/리터) $^{-1}$ (또는 M^{-1})의 단위를 가진다. 본 명세서에서, 2개 분자(예컨대 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드 및 그의 의도된 표적) 사이의 상호작용의 안정성은 주로 이를 상호작용의 K_D 값으로 표현될 수 있고; $K_A = 1/K_D$ 관계식에 있어서, 그의 K_D 값에 의한 분자 상호작용의 강도를 구체화하는 것은 또한 상응하는 K_A 값을 계산하기 위해 사용될 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다. K_D -값은 또한 열동력학적 의미에서 분자 상호작용의 강도를 특징짓는데, 그것이 공지된 관계 $DG = RT \cdot \ln(K_D)$ (동등하게 $DG = -RT \cdot \ln(K_A)$)(여기서 R은 기체 상수이고, T는 절대 온도이고, ln은 자연 로그임)에 의한 결합의 자유 에너지(DG)에 관련되기 때문이다.

[0455] 유의한 것으로 간주되는 (예를 들면 특이적인) 생물학적 상호작용을 위한 K_D 는 전형적으로 10^{-10} M (0.1 nM) 내지 10^{-5} M (10000 nM)의 범위이다. 상호작용이 보다 강할 수록, 그것의 K_D 는 보다 낮아 진다.

[0456] K_D 는 복합체의 회합 속도(k_{on} 로 표현됨)에 대한 해리 속도 상수(k_{off} 로 표현됨)의 비율로서 표현될 수 있다(따라서, $K_D = k_{off}/k_{on}$ 및 $K_A = k_{on}/k_{off}$). 오프 속도(off-rate) k_{off} 의 단위는 s^{-1} (여기서 s는 초의 SI 단위 표시법임)이다. 온 속도(on-rate) k_{on} 의 단위는 $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 이다. 온 속도는 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 사이에서 다양할 수 있고, 2분자 상호작용에 대한 확산 제한된 회합 속도 상수에 근접한다. 오프 속도는 관계식 $t_{1/2} = \ln(2)/k_{off}$ 에 의한 소정의 분자 상호작용의 반감기와 관련된다. 오프 속도는 10^{-6} s^{-1} (다수일의 $t_{1/2}$ 에 의한 거의 비가역적 복합체 제공) 내지 1 s^{-1} ($t_{1/2} = 0.69 \text{ s}$) 사이에서 다양할 수 있다.

[0457] 2분자 사이의 분자 상호작용의 친화도는 자체 공지된 상이한 기법, 예컨대 공지된 표면 플라스몬 공명(SPR: surface plasmon resonance) 바이오센서(biosensor) 기법(예를 들면 문헌[Ober et al., Intern. Immunology, 13, 1551-1559, 2001] 참조)을 통해 측정될 수 있고, 여기서 하나의 분자는 바이오센서 칩에 고정화되고, 나머지 분자는 고정화된 분자위를 유동 조건 하에 통과되어 k_{on} , k_{off} 측정값을 산출하고, 이에 따라 K_D (또는 K_A) 값을 산출한다. 이는 예를 들면 공지된 비아코어(BIACORE) 기기를 사용하여 수행될 수 있다.

- [0458] 또한, 측정 과정이, 예를 들면 하나의 분자의 바이오센서 상의 코팅에 대한 인공산물에 의해 내포된 분자들의 고유 결합 친화도에 어느 정도 영향을 미친다면, 측정된 K_D 가 겉보기 K_D 에 상응할 수 있음도 당업자에게 분명할 것이다. 또한, 하나의 분자가 나머지 분자에 대해 하나 보다 많은 인식 부위를 포함한다면 겉보기 K_D 가 측정될 수 있다. 이러한 상황에서, 측정된 친화도는 2개의 분자에 의한 상호작용의 결합도에 의해 영향받을 수 있다.
- [0459] 친화도를 평가하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 접근법은 문헌[Friguet et al., J. Immunol. Methods, 77, 305-19, 1985]에 기재된 2-단계 효소 결합 면역흡착 분석법(ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 절차이다. 이 방법은 용액 상 결합 평형 측정법을 달성하고, 지지체, 예컨대 플라스틱 상의 분자 중 하나의 흡착과 관련된 가능한 인공산물을 방지한다.
- [0460] 그러나, K_D 의 정확한 측정은 매우 노동집약적일 수 있어, 결과적으로 종종 겉보기 K_D 값이 2개 분자의 결합 강도를 평가하기 위해 결정된다. 모든 측정이 일관된 방식으로 이루어지는 한(예를 들면 분석법 조건을 바꾸지 않음), 겉보기 K_D 측정값은 진정한 K_D 의 근사값으로서 사용될 수 있고, 따라서 본 문서에서 K_D 및 겉보기 K_D 는 동일한 중요성 및 연관성을 가지고 처리되어야 함을 주지해야 한다.
- [0461] 마지막으로, 많은 상황에서, 실험 과학자는 몇몇 참조 분자에 관한 결합 친화도를 결정하는 것이 편리한지를 판단할 수 있음을 주지해야 한다. 예를 들면, 분자 A 및 B 사이의 결합 강도를 평가하기 위해, 예를 들면 B에 결합하는 것으로 공지되고, 형광발색단(fluorophore) 또는 발색단(chromophore) 기 또는 다른 화학 부분, 예컨대 ELISA 또는 형광 활성화된 세포 분류(FACS: Fluorescent activated cell sorting)에서 용이하게 검출하기 위한 비오틴(biotin) 또는 다른 포맷(형광 검출을 위한 형광발색단, 광 흡수 검출을 위한 발색단, 스트렙타비딘(streptavidin) 매개 ELISA 검출을 위한 비오틴)으로 적합하게 표지된 참조 분자 C를 사용할 수 있다. 전형적으로, 참조 분자 C는 고정된 농도로 유지되고 A의 농도는 B의 소정의 농도 또는 양에 대해 달라진다. 결과로서, IC_{50} 값은 A의 부재하에 C에 대해 측정된 신호가 반감되는 A의 농도에 상응하여 수득된다. 참조 분자의 $K_D(K_{Dref})$ 뿐만 아니라, 참조 분자의 총 농도 c_{ref} 가 공지되어 있다면, 상호작용 A-B에 대한 겉보기 K_D 는 다음의 식으로부터 수득될 수 있다: $K_D = IC_{50}/(1+c_{ref}/K_{Dref})$. $c_{ref} \ll K_{Dref}$ 인 경우, $K_D \approx IC_{50}$ 이다. IC_{50} 의 측정이 비교되는 결합제에 대해 일정한 방식으로(예를 들면 C_{ref} 를 고정시킨 채로 유지하여) 수행된다면, 분자 상호작용의 강도 또는 안정성은 IC_{50} 에 의해 평가될 수 있고, 이러한 측정값은 본문 전체에 걸쳐 K_D 또는 겉보기 K_D 에 동등한 것으로 판단되며;
- [0462] n) 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 반감기는 일반적으로 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 혈청 농도가 생체내에서, 예를 들면 서열 또는 화합물의 분해 및/또는 자연 기작에 의한 서열 또는 화합물의 소거 또는 소실로 인하여, 50% 감소되는 데 걸리는 시간으로서 정의될 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 생체내 반감기는 자체 공지된 임의의 방식으로, 예컨대 약물동력학적 분석에 의해 결정될 수 있다. 적합한 기법은 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들면 일반적으로 온혈 동물(즉, 인간 또는 또 다른 적합한 포유동물, 예컨대 마우스, 토끼, 래트, 돼지, 개 또는 영장류, 예를 들면 마카카 속으로부터의 원숭이(예컨대, 특히, 사이노몰구스 원숭이(마카카 파시클라리스) 및/또는 레서스 원숭이(마카카몰라타) 및 개 코원숭이(파피오 우르시너스)에게 적합한 용량의 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드를 적합하게 투여하는 단계; 상기 동물의 혈액 샘플 또는 다른 샘플을 수집하는 단계; 상기 혈액 샘플에서 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 수준 또는 농도를 결정하는 단계; 및 이렇게 수득된 데이터(의 플롯)로부터, 본 발명의 아미노산 서열, 화합물 또는 폴리펩티드의 수준 또는 농도가 투여시 초기 수준에 비하여 50% 감소될 때까지의 시간을 계산하는 단계가 포함될 수 있다. 예를 들면 아래의 실험 부분뿐만 아니라, 표준 편람, 예컨대 문헌[Kenneth, A et al: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists] 및 문헌[Peters et al., Pharmacokinetic analysis: A Practical Approach (1996)]을 참조한다. 또한 문헌["Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron, published by Marcel Dekker, 2nd Rev. edition (1982)]을 참조한다.
- [0463] 또한 당업자에게 분명하듯이(예를 들면 WO 제04/003019호의 6면 및 7면과 본원에 인용된 추가의 문헌을 참조함), 반감기는 매개변수, 예컨대 $t_{1/2}$ -알파, $t_{1/2}$ -베타 및 곡선 아래의 면적(AUC: area under the curve)을 사용하여 표현될 수 있다. 본 명세서에서, "반감기의 증가"는 임의의 하나의 이러한 매개변수, 예컨대 임의의 2개의 매개변수 또는 본질적으로 3개의 모든 이들 매개변수에서의 증가를 지칭한다. 본원에서 사용되는 "반감기의 증

가", 또는 "증가된 반감기"는 특히 $t_{1/2}$ -알파 및/또는 AUC, 또는 이들 양자 모두의 증가와 함께 또는 이들의 증가없이 $t_{1/2}$ -베타에서 증가함을 지칭하고;

- [0464] o) 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 나노바디 내 아미노산 잔기의 총 수는 110 내지 120, 바람직하게는 112 내지 115, 가장 바람직하게는 113일 수 있다. 그러나, (본원에 추가로 기재된 바와 같은) 나노바디의 부분, 단편, 유사체 또는 유도체는, 이러한 부분, 단편, 유사체 또는 유도체가 본원에 개략된 추가의 요건을 충족하고 또한 바람직하게는 본원에 기재된 목적에 적합한 한, 그들의 길이 및/또는 크기에 특히 제한되지 않음을 주지해야 하며;
- [0465] p) 나노바디의 아미노산 잔기는, 문헌[Riechmann and Muyldermans, J. Immunol. Methods 2000 Jun 23; 240 (1-2): 185-195]에서 카멜리드로부터의 V_H 도메인에 적용된 바와 같이, 문헌[Kabat et al., "Sequence of Proteins of immunological interest", US Public Health Services, NIH Bethesda, MD, Publication No. 91]에 제시되거나 또는 본원에 언급된 V_H 에 대한 일반적 번호매김에 따라 번호매겨진다. 이러한 번호매김에 따라, 나노바디의 FR1은 위치 1 내지 30에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR1은 위치 31 내지 35에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 FR2는 위치 36 내지 49에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR2는 위치 50 내지 65에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 FR3은 위치 66 내지 94에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 CDR3은 위치 95 내지 102에서의 아미노산 잔기를 포함하고, 나노바디의 FR4는 위치 103 내지 113에서의 아미노산 잔기를 포함한다. [이와 관련하여, V_H 도메인 및 V_H 도메인에 대해 당분야에 공지된 바와 같이, 각각의 CDR 내 아미노산 잔기의 총 수는 다양할 수 있고, 카밧 번호매김에 의해 지시된 아미노산 잔기의 총 수에 상응하지 않을 수 있다(즉, 카밧 번호매김에 따른 하나 이상의 위치는 실제 서열에서 점유하지 않거나, 실제 서열은 카밧 번호매김에 의해 허용되는 수보다 더 많은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다). 이는, 일반적으로 카밧에 따른 번호매김이 실제 서열에서 아미노산 잔기의 실제 번호매김에 상응하거나 상응하지 않을 수 있음을 의미한다. 그러나, 일반적으로, 카밧의 번호매김에 따라 CDR 내 아미노산 잔기의 수와 무관하게, 카밧 번호매김에 따른 위치 1은 FR1의 시작점과 상응하고, 역으로 카밧 번호매김에 따른 위치 36은 FR2의 시작점과 상응하고, 역으로 카밧 번호매김에 따른 위치 66은 FR3의 시작점과 상응하고, 역으로 카밧 번호매김에 따른 위치 103은 FR4의 시작점과 상응한다고 말할 수 있다.]
- [0466] 카멜리드로부터의 V_H 도메인 및 나노바디에도 또한 유사한 방식으로 적용될 수 있는, V_H 도메인의 아미노산 잔기의 번호매김을 위한 다른 방법은 소위 "AbM 정의" 및 소위 "접촉 정의(contact definition)"라는, 문헌[Chothia et al., Nature 342, 877-883 (1989)]에 기재된 방법이다. 그러나, 본 기재내용, 양태 및 도면에서, 별도의 지시가 없는 한, 리히만(Riechmann) 및 무일데르만스(Muyldermans)에 의해 V_H 도메인에 적용된 바와 같이 카밧에 따른 번호매김이 수행될 것이고;
- [0467] q) 도면, 서열 목록 및 실험 부분/실시예는 단지 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공되고, 본원에 달리 명확히 지시되지 않는 한, 본 발명 및/또는 첨부된 양태의 범주를 어떠한 방식으로도 제한하지 않는 것으로 해석되거나 파악되어야 한다.
- [0468] 중쇄 항체 및 그의 가변 도메인에 대한 일반적 설명을 위해, 무엇보다도 본원에 인용된 선행 기술, 문헌[Muyldermans in Reviews in Molecular Biotechnology 74(2001), 277-302]뿐만 아니라; 일반적 배경 기술로서 언급되는 하기 특히 출원을 참조한다: WO 제94/04678호, WO 제95/04079호 및 WO 제96/34103호(Vrije Universiteit Brussel); WO 제94/25591호, WO 제99/37681호, WO 제00/40968호, WO 제00/43507호, WO 제00/65057호, WO 제01/40310호, WO 제01/44301호, EP 제1134231호 및 WO 제02/48193호(Unilever); WO 제97/49805호, WO 제01/21817호, WO 제03/035694호, WO 제03/054016호 및 WO 제03/055527호(Vlaams Instituut voor Biotechnologie(VIB)); WO 제03/050531호(Algonomics N.V. 및 Ablynx N.V.); WO 제01/90190호(National Research Council of Canada); WO 제03/025020호(= EP 제1 433 793호)(the Institute of Antibodies)뿐만 아니라; WO 제04/041867호, WO 제04/041862호, WO 제04/041865호, WO 제04/041863호, WO 제04/062551호, WO 제05/044858호, WO 제06/40153호, WO 제06/079372호, WO 제06/122786호, WO 제06/122787호 및 WO 제06/122825호(Ablynx N.V.) 및 추가의 공개된 특히 출원(Ablynx N.V.). 또한 이를 출원에 언급된 추가의 선행 기술, 특히 국제 특허 출원 WO 제06/040153호의 41 내지 43면에 언급된 문헌의 목록을 참조하고, 이러한 목록 및 문헌은 본원에 참고로 인용된다.
- [0469] 당분야에 사용되는 용어법(상기 문헌 참조)에 따르면, 자연 발생 중쇄 항체에 존재하는 가변 도메인은, 종래의

4-쇄 항체에 존재하는 중쇄 가변 도메인(이는 이후 " V_H 도메인"으로 지칭될 것임), 및 종래의 4-쇄 항체에 존재하는 경쇄 가변 도메인(이는 이후 " V_L 도메인"으로서 지칭될 것임)과 구별하기 위해 " V_{HH} 도메인"으로 지칭될 것이다.

[0470] 상기 지칭된 선행 기술에서 언급된 바와 같이 V_{HH} 도메인은, 단리된 V_{HH} 도메인(뿐만 아니라, 자연 발생 V_{HH} 도메인과 구조적 특징 및 기능적 특성을 공유하는, 단리된 V_{HH} 도메인에 기초한 나노바디) 및 이를 포함하는 단백질이 기능적 항원 결합 도메인 또는 단백질로서 사용하기에 매우 유용하도록 만드는 다수의 특유의 구조적 특징 및 기능적 특성을 가진다. 특히, 제한되지 않지만, V_{HH} 도메인(이는 경쇄 가변성 도메인의 부재하에 이와의 어떠한 상호작용 없이 항원에 기능적으로 결합하도록 자연적으로 "고안"되어짐) 및 나노바디는 단일한 비교적 작은 기능적 항원 결합 구조 단위, 도메인 또는 단백질로서 작용할 수 있다. 이로 인해, 그 자체로 단일 항원 결합 단백질 또는 도메인으로서 실제 적용하기에 일반적으로 적합하지 않지만 기능적 항원 결합 단위를 제공하기 위해 일부 형태 또는 또 다른 형태로 조합될 필요가 있는(예를 들면 종래의 항체 단편, 예컨대 Fab 단편에서; V_L 도메인에 공유적으로 연결된 V_H 도메인으로 구성된 ScFv 단편에서와 같이) 종래의 4-쇄 항체의 V_H 및 V_L 도메인으로부터 V_{HH} 도메인이 구별된다.

[0471] 이들 고유의 특성으로 인하여, 단일 항원 결합 단백질 또는 항원 결합 도메인으로서(즉, 보다 큰 단백질 또는 폴리펩티드의 일부로서) V_{HH} 도메인 및 나노바디를 사용함은, 종래의 V_H 및 V_L 도메인, scFv 또는 종래의 항체 단편(예컨대 Fab- 또는 $F(ab')_2$ -단편)의 사용에 비하여 다수의 상당한 이점을 제공한다:

[0472] - 높은 친화도 및 높은 선택성을 갖고 항원에 결합되기 위해 단지 단일 도메인이 필요하고, 이로써 2개의 별도의 도메인이 존재할 필요가 없을 뿐만 아니라 2개의 도메인이 적합한 공간적 입체구조 및 배열로 존재하는지 확인(즉, 특히 고안된 링커를 사용하여, 예컨대 scFv에 의해)할 필요가 없으며;

[0473] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 단일 유전자로부터 발현될 수 있고, 번역후 폴딩 또는 변형이 필요없고;

[0474] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 다가 및 다중특이적 포맷으로 쉽게 공학처리될 수 있고(본원에 추가로 논의된 바와 같다);

[0475] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 매우 가용성이고 응집하는 경향이 없으며(문헌[Ward et al., Nature, Vol. 341, 1989, p. 544]에 기재된 마우스에서 유도된 "dAb"에 의한 경우와 같다);

[0476] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 열, pH, 단백질분해효소 및 다른 변성제 또는 조건에 매우 안정하고(예를 들면 문헌[Ewert et al., 이하 상기와 동일함] 참조);

[0477] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 제조에 필요한 스케일 상에서 조차 쉽고 비교적 저렴하게 제조된다. 예를 들면, V_{HH} 도메인, 나노바디 및 이를 포함한 단백질/폴리펩티드는 미생물 발효에 의해 생산될 수 있고(예를 들면 이후 추가로 기재되는 바와 같다), 예를 들면 종래의 항체 단편에 의해서와 같이, 포유동물 발현 시스템을 사용할 필요가 없으며;

[0478] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 종래의 4-쇄 항체 및 그의 항체-결합 단편에 비하여 비교적 작고(대략 15 kDa, 또는 종래의 IgG에 비하여 10배 더 작음), 따라서 이러한 종래의 4-쇄 항체 및 그의 항체-결합 단편에 비하여 조직(제한되지 않지만 고형 종양 및 다른 치밀한 조직이 포함됨)내로 (더) 높은 침투성을 보이고;

[0479] - V_{HH} 도메인 및 나노바디는 소위 강-결합 특성(무엇보다도 종래의 V_H 도메인에 비하여 이들의 연장된 CDR3 루프에 기인함)을 나타낼 수 있고, 따라서 또한 종래의 4-쇄 항체 및 그의 항체-결합 단편이 접근할 수 없는 표적 및 에피토프에 접근할 수 있다. 예를 들면 V_{HH} 도메인 및 나노바디가 효소를 저해할 수 있음이 제시되어 있다(예를 들면 WO 제97/49805호; 문헌[Transue et al., Proteins 1998 Sep 1; 32(4): 515-22]; 및 문헌[Lauwereys et al., EMBO J. 1998 Jul 1; 17(13): 3512-20] 참조).

[0480] 구체적이고 바람직한 양태에서, 본 발명은 GPCR에 대해 유도된 나노바디, 특히 온혈동물로부터의 GPCR에 대해 유도된 나노바디, 보다 특히 포유동물로부터의 GPCR에 대해 유도된 나노바디, 특히 인간 GPCR에 대해 유도된 나노바디뿐만 아니라, 적어도 하나의 이러한 나노바디를 포함하는 단백질 및/또는 폴리펩티드를 제공한다.

- [0481] 특히 본 발명은, GPCR에 대한 종래의 항체 또는 그의 단편에 비하여, 이러한 종래의 항체 또는 항체 단편에 기초한 구성물(예컨대 Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, ScFv 구성물, "디아바디" 및 다른 다중특이적 구성물(예를 들면 문헌[Holliger and Hudson, Nat Biotechnol. 2005 Sep; 23(9):1126-36] 참조)에 비하여, 또한 종래의 항체의 가변 도메인으로부터 유래될 수 있는 소위 "dAb" 또는 유사(단일) 도메인 항체에 비하여, 개선된 치료학적 및/ 또는 약리학적 특성 및/또는 기타 유용한 특성(예컨대, 예를 들면 개선된 제조의 용이성 및/또는 상품의 감소된 비용)을 갖는, GPCR에 대해 유도된 나노바디, 및 이를 포함하는 단백질 및/또는 폴리펩티드를 제공한다. 이러한 개선되고 유용한 특성은 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이고, 예를 들면 제한없이 하기 사항 중 하나 이상이 포함된다:
- [0482] - 1가 포맷, 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷) 및/또는 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)에서 GPCR에 대한 증가된 친화도 및/또는 결합력;
- [0483] - 특정한 성질, 예컨대 예를 들어 역 작동제를 길항제와 커플링시키고 포맷팅시킴으로써 역 길항 효과를 증가시키는 능력을 위한 증가된 효능(실험 부분을 참조한다)
- [0484] - 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷)으로 포맷팅하기 위한 보다 나은 적합성;
- [0485] - 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)로 포맷팅하기 위한 보다 나은 적합성;
- [0486] - "인간화" 치환(본원에 정의된 바와 같다)에 대한 개선된 적합성 또는 감수성; 1가 포맷, 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷) 및/또는 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)에서 더 낮은 면역원성;
- [0487] - 1가 포맷, 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷) 및/또는 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)에서 증가된 안정성;
- [0488] - 1가 포맷, 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷) 및/또는 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)에서 GPCR에 대한 증가된 특이성;
- [0489] - 상이한 종으로부터의 GPCR과의 감소된 또는 필요할 경우 증가된 교차 반응성; 및/또는
- [0490] - 1가 포맷, 다가 포맷(예를 들면 2가 포맷) 및/또는 다중특이적 포맷(예를 들면 이후 기재된 다중특이적 포맷 중 하나)에서 약학적 용도(예방적 용도 및/또는 치료학적 용도를 포함함) 및/또는 진단학적 용도(제한되지 않지만 영상화 목적을 위한 용도가 포함됨)를 위해 요망되는 하나 이상의 다른 개선된 특성.
- [0491] 본 발명의 아미노산 서열에 대해 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명의 나노바디는 바람직하게는 하나 이상의 본 발명의 나노바디를 포함하거나 그로 본질적으로 구성될 수 있고 임의적으로는 추가로 하나 이상의 추가의 아미노산 서열(모두 임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커를 통해 연결됨)을 포함할 수 있는, (본원에 정의된 바와 같은) 본 발명의 단백질 또는 폴리펩티드의 본질적으로 단리된 형태이거나, (본원에 정의된 바와 같은) 상기 단백질 또는 폴리펩티드의 일부를 형성한다. 예를 들면, 제한없이, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열은, 임의적으로 결합 단위로서 작용할 수 있는 하나 이상의 추가의 아미노산 서열(즉, GPCR 이외의 하나 이상의 다른 표적에 대함)을 포함할 수 있는 상기와 같은 단백질 또는 폴리펩티드에서 결합 단위로서 사용되어, 본원에 기재된 바와 같은 모든 본 발명의 1가, 다가 또는 다중특이적 폴리펩티드를 각각 제공할 수 있다. 특히, 이러한 단백질 또는 폴리펩티드는 본 발명의 하나 이상의 나노바디 및 임의적으로는 하나 이상의 (다른) 나노바디(즉, GPCR 이외의 하나 이상의 다른 표적에 대해 유도됨)를 포함하거나 그로 본질적으로 구성되어(모두는 임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커로 연결됨), 본원에 추가로 기재된 바와 같은, 1가, 다가 또는 다중특이적 나노바디 구성물을 각각 제공할 수 있다. 상기와 같은 단백질 또는 폴리펩티드는 또한 (본원에 정의된 바와 같은) 본질적으로 단리된 형태일 수 있다.
- [0492] 본 발명의 나노바디에서, GPCR에 대한 결합 부위는 바람직하게는 CDR 서열에 의해 형성된다. 임의적으로는, 본 발명의 나노바디는 또한, GPCR에 대한 적어도 하나의 결합 부위에 더하여, 다른 항원, 단백질 또는 표적에 대하여 결합하는 하나 이상의 추가의 결합 부위도 포함한다. 이러한 제2 결합 부위를 도입하기 위한 방법 및 위치에 대하여, 예를 들면 문헌[Keck and Huston, Biophysical Journal, 71, October 1996, 2002-2011]; EP 제0 640 130호 및 WO 제06/07260호, 및 2006년 11월 27일자로 "다중 결합 부위를 갖는 면역글로불린 도메인 (Immunoglobulin domains with multiple binding sites)"이란 명칭으로 출원된 미국 가특허 출원(Ablynx N. V.)을 참조한다.
- [0493] 본 발명의 아미노산 서열에 대하여 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명의 나노바디(또는 이를 포함하

는 본 발명의 폴리펩티드)는 과학자에게 투여되도록 의도될 경우(예를 들면 본원에 기재된 바와 같은 치료학적 및/또는 진단학적 목적을 위해), 이는 바람직하게는 인간 GPCR에 대해 유도되는 반면; 수의학적 용도를 위해서, 이는 치료될 종으로부터의 GPCR에 대해 유도되는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 아미노산 서열에서와 같이, 본 발명의 나노바디는 교차 반응성(즉, 2종 이상의 포유동물로부터의 GPCR, 예컨대 인간 GPCR 및 본원에 언급된 포유동물의 적어도 하나의 종으로부터의 GPCR에 대해 유도됨)이거나 그렇지 않을 수 있다.

[0494] 또한, 역시 본 발명의 아미노산 서열에 대해 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명의 나노바디는 일반적으로 GPCR의 임의의 항원 결정자, 에피토프, 부분, 도메인, 서브유닛 또는 입체구조(적용가능할 경우)에 대해 유도될 수 있다. 그러나, 일반적으로 본 발명의 나노바디(및 이를 포함한 폴리펩티드)는 GPCR(또는 그로부터 유도된 적합한 웨პ티드)의 적어도 하나의 세포외 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프에 대해 유도되고/되거나 이에 대해 생성되는 것으로 추정되고 그러한 것이 바람직하다.

[0495] 본원에 이미 기재된 바와 같이, 나노바디의 아미노산 서열 및 구조는, 단 이들에 제한되지 않지만, 4개의 골격 영역 또는 "FR"(또는 때때로 "FW"로 지칭됨)로 구성되는데, 이는 당분야 및 본원에 각각 "골격 영역 1" 또는 "FR1"; "골격 영역 2" 또는 "FR2"; "골격 영역 3" 또는 "FR3"; 및 "골격 영역 4" 또는 "FR4"로 지칭되고, 이러한 골격 영역은 3개의 상보성 결정 영역 또는 "CDR"에 의해 가로막히고, 이는 당분야에 각각 "상보성 결정 영역 1" 또는 "CDR1"; "상보성 결정 영역 2" 또는 "CDR2"; 및 "상보성 결정 영역 3" 또는 "CDR3"로 지칭된다. 본 발명의 나노바디에 존재하는 일부 바람직한 골격 서열 및 CDR(및 그의 조합)은 본원에 기재된 바와 같다. 다른 적합한 CDR 서열은 본원에 기재된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0496] 본 발명의 비제한적이지만 바람직한 양태에 따라서, 본 발명의 나노바디(에 존재하는 CDR 서열)는 다음과 같다:

[0497] - 나노바디는 GPCR에 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(K_D)(즉, 10^5 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} 리터/몰의 회합 상수(K_A))로 결합할 수 있고/있거나;

[0498] - 나노바디는 GPCR에 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 바람직하게는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 예컨대 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 의 k_{on} 속도로 결합할 수 있고/있거나;

[0499] - 나노바디는 GPCR에 1 s^{-1} ($t_{1/2} = 0.69 \text{ s}$) 내지 10^{-6} s^{-1} (다수일의 $t_{1/2}$ 에 의한 거의 비가역적 복합체 제공), 바람직하게는 10^{-2} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 보다 바람직하게는 10^{-3} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 예컨대 10^{-4} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 의 k_{off} 속도로 결합할 수 있다.

[0500] 바람직하게는, 본 발명의 나노바디(중에 존재하는 CDR 서열)는, 본 발명의 1가 나노바디(또는 본 발명의 하나의 나노바디만 포함한 폴리펩티드)가 GPCR에 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 결합하도록 하는 것이 바람직하다.

[0501] GPCR에 대해 유도된 본 발명의 나노바디의 친화도는 자체 공지된 방식으로, 예를 들면 본원에 언급된 K_D , K_A , k_{off} 또는 k_{on} 을 측정하는 일반적 기법뿐만 아니라, 본원에 기재된 일부 특이적 분석법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0502] 본 발명의 나노바디(및 이를 포함하는 폴리펩티드)의 GPCR로의 결합에 대한 일부 바람직한 IC50 값은 본원의 추가의 기재내용 및 실시예로부터 분명할 것이다.

[0503] 바람직하지만 비제한적인 한 양태에서, 본 발명은 4개의 골격 영역(각기 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각기 CDR1 내지 CDR3)으로 구성된, GPCR에 대해 유도된 (본원에 정의된 바와 같은) 나노바디에 관한 것으로, 여기서

- CDR1은

[0505] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;

[0506] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;

- [0507] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;
- [0508] - CDR2는
- [0509] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0510] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0511] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고/되거나;
- [0512] - CDR3은
- [0513] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0514] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0515] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0516] 특히, 상기 바람직하지만 비제한적인 양태에 따라서, 본 발명은 4개의 골격 영역(각기 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각기 CDR1 내지 CDR3)으로 구성된, 인간 CXCR4에 대한 (본원에 정의된 바와 같은) 나노바디에 관한 것으로, 여기서
- [0517] - CDR1은
- [0518] a) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열;
- [0519] b) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0520] c) 서열 번호 142 내지 157, 보다 바람직하게는 142 및 143의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0521] - CDR2는
- [0522] d) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열;
- [0523] e) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0524] f) 서열 번호 174 내지 189, 보다 바람직하게는 174 및 175의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0525] - CDR3은
- [0526] g) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열;
- [0527] h) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0528] i) 서열 번호 206 내지 221, 보다 바람직하게는 206 및 207의 아미노산 서열 중 하나 이상과 3개, 2개 또는 1개의 아미노산 차이를 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0529] 본 발명의 아미노산 서열에 대해 본원에서 일반적으로 언급된 바와 같이, 본 발명의 나노바디가 b) 및/또는 c)에 따른 하나 이상의 CDR1 서열을 포함하는 경우:
- [0530] i) b) 및/또는 c)에 따른 이러한 CDR에서 임의의 아미노산 치환은, 바람직하게는 a)에 따른 상응하는 CDR에 비해, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;
- [0531] ii) b) 및/또는 c)에 따른 CDR은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, a)에 따른 상응하는 CDR에 비

해, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0532] iii) b) 및/또는 c)에 따른 CDR은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 a)에 따른 CDR로부터 유도되는 CDR일 수 있다.

[0533] 유사하게는, 본 발명의 나노바디가 e) 및/또는 f)에 따른 하나 이상의 CDR2 서열을 포함할 경우:

[0534] i) e) 및/또는 f)에 따른 이러한 CDR에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, d)에 따른 상응하는 CDR에 비해, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0535] ii) e) 및/또는 f)에 따른 CDR은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, d)에 따른 상응하는 CDR에 비해, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0536] iii) e) 및/또는 f)에 따른 CDR은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 d)에 따른 CDR로부터 유도되는 CDR일 수 있다.

[0537] 또한, 유사하게는, 본 발명의 나노바디가 h) 및/또는 i)에 따른 하나 이상의 CDR3 서열을 포함할 경우:

[0538] i) h) 및/또는 i)에 따른 이러한 CDR에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, g)에 따른 상응하는 CDR에 비해, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0539] ii) h) 및/또는 i)에 따른 CDR은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, g)에 따른 상응하는 CDR에 비해, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0540] iii) h) 및/또는 i)에 따른 CDR은, 자체 공지된 하나 이상의 친화도 증진 기법을 사용하는 친화도 증진에 의해 g)에 따른 CDR로부터 유도되는 CDR일 수 있다.

[0541] 마지막 3개의 문단은 일반적으로 각각 b), c), e), f), h) 또는 i)에 따른 하나 이상의 CDR1 서열, CDR2 서열 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 본 발명의 임의의 나노바디에 적용됨을 알아야 한다.

[0542] 본 발명의 나노바디 중, 상기 명료히 열거된 CDR 중 하나 이상을 포함하는 나노바디가 특히 바람직하고; 상기 명료히 열거된 CDR 중 둘 이상을 포함하는 나노바디가 보다 특히 바람직하고; 상기 명료히 열거된 CDR 중 세ট을 포함하는 나노바디가 가장 바람직하다.

[0543] CDR 서열의 특히 바람직하지만 비제한적인 몇몇 조합뿐만 아니라, CDR 서열과 골격 서열의 바람직한 조합은 아래 표 A-1에 언급되어 있고, 이는 본 발명의 바람직한(그러나 제한되지 않는) 다수의 나노바디에 존재하는 CDR 서열 및 골격 서열을 열거한다. 당업자에게 분명하듯이, 동일한 클론에서 발생되는 CDR1, CDR2 및 CDR3(즉, 표 A-1에서 동일한 선상에 언급된 CDR1, CDR2 및 CDR3)의 조합이 대체적으로 바람직할 것이다(가장 넓은 의미로의 본 발명이 이에 제한되지 않지만, 또한 표 A-1에 언급된 CDR 서열의 다른 적합한 조합을 포함한다). 또한, 동일한 클론에서 발생되는 CDR 서열 및 골격 서열의 조합(즉, 표 A-1에서 동일한 선상에 언급된 CDR 서열 및 골격 서열의 조합)이 대체적으로 바람직할 것이다(가장 넓은 의미로의 본 발명이 이에 제한되지 않지만, 또한 표 A-1에 언급된 CDR 서열 및 골격 서열의 다른 적합한 조합,뿐만 아니라, 예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같은, 상기 CDR 서열 및 다른 적합한 골격 서열의 조합을 포함한다).

[0544] 또한, 표 A-1에 언급된 CDR의 조합을 포함하는 본 발명의 나노바디에서, 각각의 CDR은 언급된 CDR과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같다)을 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 CDR에 의해 대체될 수 있고, 여기서:

[0545] i) 이러한 CDR에서 임의의 아미노산 치환은 바람직하게는, 표 A-1에 언급된 상응하는 CDR 서열에 비하여, 보존적 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같다)이고/이거나;

[0546] ii) 임의의 이러한 CDR 서열은 바람직하게는 단지 아미노산 치환만을 포함하고, 표 A-1에 언급된 상응하는 CDR 서열에 비하여, 아미노산 결실 또는 삽입이 없고/없거나;

[0547] iii) 임의의 이러한 CDR은, 자체 공지된 친화도 증진 기법에 의해, 특히 표 A-1에 언급된 상응하는 CDR 서열로부터 시작하여 유도되는 CDR이다.

[0548] 그러나, 당업자에게 분명하듯이, 표 A-1에 언급된 CDR 서열(의 조합)뿐만 아니라, CDR 서열과 골격 서열(의 조합)이 일반적으로 바람직 할 것이다.

[0549]

[豆 A-1]

인간 CXCR4에 대한 나노바이드의 CDR 및 글록 서열

[0550]

3 RS	RLSCAAASGLT	9	5 A	1	7 YYCSL-	3	9
1 EVOLVESGG	GLVQPGGSLR	1	1 WVRQAPG	1 AISWNGCSADY	1 RTFTSRDNNAKNTL	2 DQGPFY	2 WGQGTQ
3 LSCAAASGTF	D	0 DYAMS	6 KGLEWVS	8 ADSVKG	9 YLQMINSLKSEDTA	1 SGTYYY	3 VTYSS
4 EVOLVESGG	GLAQAGGSL	1	1 WFRQAPG	1 TSRLTDNIYAD	1 RFTLTTRDNGKNTV	2 RQNYSR	2 WGQGTQ
3 RSLCAAASGRT	YA	5 MG	6 KEREFTV	8 SVKG	9 YLQMINSLKPDDTA	1 SVFGAK	3 VTYSS
5 EVOLVESGG	GLVQAGGSL	1	1 WYRQAPG	1 GRTSSTSTYVAD	2 RFTISSRDNNTKV	2 DCPDYY	2 RGQGTQV
3 RSLCAAASGSF	S	2 LNAMG	8 KQREELVA	4 SVKG	0 YLQMINSLKPDETA	1 SDYECP	3 TVSS
6 EVOLVESGG	GLAQAGGPIR	1	1 WYRQAPG	1 VYFCNAV	0 VYFCNAV	6 LED	2 TVSS
3 LTCEASCGVY	5	6 VNDMG	8 KQREELVA	5 SVKG	2 RFTISSGDNRKKTV	2 YSSGIS	2 WGQGTQ
7 EVOLVESGG	GLVQPGGSIR	1	1 WFRQAPG	1 CISSDGSTAVL	2 RFTVSRDNNAKNTV	2 BSADSR	3 VTYSS
8 LSCEVSGFTR	D	4 YTTIG	0 KEREGVS	6 GSVQG	0 YLQMINNLKPDETA	1 CSIGSIG	2 WGQGTQ
EVOLVESGG	GLVQAGGSL	1	1 WLRQAPG	1 CTSRDSITYAS	2 RFTISRDDAKNTV	2 BTSMTC	2 RGQGTQV
1 LSCAAASSFIG	N	5 YHAIV	7 KELEGVS	7 FVKG	3 YLQMINNLKPDETA	1 PTLIVRF	3 TVSS
EVOLVESGG	GLVQAGGSL	1	1 WFRQAPG	1 ATRSGVRSGV	2 RFTISRDNNTKV	2 SAIGSGA	2 SGQGTQV
4 RSLCAAASGTF	O	6 NYAMG	2 KEREELVA	8 AYGDSVKD	0 YLQMINNLKPDETA	0 LRRFEY	6 TVSS
EVOLVESGG	GLVQAGGSL	1	1 WYRQAPG	1 SITGGSTIVAD	2 RFTISRDNNTKV	2 DGVPEW	2 RGQGTQV
4 RSLCAAASGSF	1	7 INAMG	3 KQREELVA	9 SVKG	0 YLQMINSLKPDETA	1 DITY	7 TVSS

[0551]

[0552]

따라서, 본 발명의 나노바디에서, 제시된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 "서열 동일성"(본원에 정의된 바와 같다)을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 "아미노산 차이(들)"를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.

[0553]

이와 관련하여, "적합하게 선택된"은, 적용가능할 경우, 각각, CDR1 서열이 적합한 CDR1 서열(즉, 본원에 정의된 바와 같다)로부터 선택되고, CDR2 서열이 적합한 CDR2 서열(즉, 본원에 정의된 바와 같다)로부터 선택되고, CDR3 서열이 적합한 CDR3 서열(즉, 본원에 정의된 바와 같다)로부터 선택됨을 의미한다. 보다 특히, CDR 서열은 본 발명의 나노바디가 본원에 정의된 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, 적합하게는 K_D 값(실제값 또는 겉보기값), K_A 값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} 속도 및/또는 k_{off} 속도, 또는 대안으로, IC_{50} 값으로서 측정되고/되거나 표현된다)로 GPCR에 결합하도록 선택되는 것이 바람직하다.

[0554]

특히, 본 발명의 나노바디에서, 적어도 존재하는 CDR3 서열은 표 A-1에 열거된 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나; 표 A-1에 열거된 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 표 A-1에 열거된 CDR3 서열 중 적어도 하나와 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.

- [0555] 바람직하게는, 본 발명의 나노바디에서, 존재하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 2개는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 "아미노산 차이(들)"를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0556] 특히, 본 발명의 나노바디에서, 적어도 존재하는 CDR3 서열은 표 A-1에 열거된 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나, 각각 표 A-1에 열거된 CDR3 서열 중 적어도 하나와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고; 존재하는 CDR1 및 CDR2 서열 중 적어도 하나는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나, 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열 중 적어도 하나와 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0557] 가장 바람직하게는, 본 발명의 나노바디에서, 존재하는 모든 3개의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0558] 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 나노바디에서, 존재하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 하나는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다. 바람직하게는, 이러한 양태에서, 존재하는 다른 2개의 CDR 서열 중 적어도 하나 또는 바람직하게는 둘다는 각각 표 A-1에 열거된 상응하는 CDR 서열 중 적어도 하나와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 상응하는 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0559] 특히, 본 발명의 나노바디에서, 적어도 존재하는 CDR3 서열은 표 A-1에 열거된 CDR3으로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다. 바람직하게는, 이러한 양태에서, 존재하는 CDR1 및 CDR2 서열 중 적어도 하나 및 바람직하게는 둘다는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열과 각각 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열 중 적어도 하나와 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0560] 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 나노바디에서, 존재하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 중 적어도 2개는 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다. 바람직하게는, 이러한 양태에서, 존재하는 남은 CDR 서열은 표 A-1에 열거된 상응하는 CDR 서열 중 적어도 하나와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 각각 표 A-1에 열거된 상응하는 서열 중 적어도 하나와 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0561] 특히, 본 발명의 나노바디에서, 적어도 CDR3 서열은 표 A-1에 열거된 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택되고, CDR1 서열 또는 CDR2 서열은 각각 표 A-1에 열거된 CDR1 및 CDR2 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다. 바람직하게는, 이러한 양태에서, 존재하는 남은 CDR 서열은 표 A-1에 열거된 상응하는 CDR 서열 중 적어도 하나와 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열의 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나; 표 A-1에 열거된 상응하는 CDR 서열과 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.
- [0562] 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 나노바디에서, 존재하는 모든 3개의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열은 각각 표 A-

1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열로 구성된 군으로부터 적합하게 선택된다.

[0563] 또한, 일반적으로, 표 A-1에 열거된 CDR의 조합(즉, 표 A-1에서 동일한 선상에 언급된 CDR의 조합)이 바람직하다. 따라서, 일반적으로 본 발명의 나노바디 중의 CDR이 표 A-1에 언급된 서열이거나 표 A-1에 열거된 CDR 서열과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열의 군으로부터 적절하게 선택되고/되거나; 표 A-1에 열거된 하나의 CDR 서열과 각각 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 선택될 경우, 나머지 CDR 중 적어도 하나 및 바람직하게 둘다는 표 A-1중의 CDR의 동일한 조합(즉, 표 A-1에서 동일한 선상에 언급된다)에 속하는 CDR 서열로부터 적합하게 선택되고/되거나, 동일한 조합에 속하는 CDR 서열(들)과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 95%, 보다 더 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 CDR 서열의 군으로부터 적합하게 선택되고/되거나, 동일한 조합에 속하는 CDR 서열(들)과 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이(들)를 갖는 CDR 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

[0564] 따라서, 비제한적인 예에 의해, 본 발명의 나노바디는 예를 들면 표 A-1에 언급된 CDR1 서열과 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR1 서열, 표 A-1에 언급된(그러나 상이한 조합에 속하는) CDR2 서열 중 하나와 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이를 갖는 CDR2 서열, 및 CDR3 서열을 포함한다.

[0565] 몇몇 바람직한 본 발명의 나노바디는 예를 들면: (1) 표 A-1에 언급된 CDR1 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR1 서열; 표 A-1에 언급된(그러나 상이한 조합에 속하는) CDR2 서열 중 하나와 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이를 갖는 CDR2 서열; 및 표 A-1에 언급된(그러나 상이한 조합에 속하는) CDR3 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR3 서열; 또는 (2) 표 A-1에 언급된 CDR1 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR1 서열; CDR2 서열, 및 표 A-1에 열거된 CDR3 서열 중 하나; 또는 (3) CDR1 서열; 표 A-1에 언급된 CDR2 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR2 서열; 및 CDR2 서열과 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR3 서열과 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이를 갖는 CDR3 서열을 포함한다.

[0566] 본 발명의 특히 바람직한 몇몇 나노바디는 예를 들면: (1) 표 A-1에 언급된 CDR1 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR1 서열; 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR2 서열과 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이를 갖는 CDR2 서열; 및 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR3 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR3 서열; (2) CDR1 서열; 표 A-1에 열거된 CDR2 및 표 A-1에 열거된 CDR3 서열(여기서 CDR2 서열 및 CDR3 서열은 상이한 조합에 속할 수 있다)을 포함한다.

[0567] 본 발명의 보다 더 바람직한 몇몇 나노바디는 예를 들면: (1) 표 A-1에 언급된 CDR1 서열 중 하나와 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR1 서열; 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR2 서열; 및 상이한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR3 서열; 또는 (2) 표 A-1에 언급된 CDR1 서열; 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR2 서열과 3개, 2개 또는 단지 1개의 아미노산 차이를 갖는 CDR2 서열; 및 동일하거나 상이한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR3 서열과 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR3 서열을 포함할 수 있다.

[0568] 본 발명의 특히 바람직한 나노바디는 예를 들면 표 A-1에 언급된 CDR1 서열, 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR1 서열과 80% 초과의 서열 동일성을 갖는 CDR2 서열; 및 동일한 조합에 속하는 표 A-1에 언급된 CDR3 서열을 포함할 수 있다.

[0569] 본 발명의 가장 바람직한 나노바디는, 존재하는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열이 각각 표 A-1에 열거된 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열의 조합 중 하나로부터 적합하게 선택된다.

[0570] 본 발명의 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에 따라서, (a) CDR1은 1 내지 12개 아미노산 잔기, 대체적으로 2 내지 9개 아미노산 잔기, 예컨대 5, 6 또는 7개 아미노산 잔기의 길이를 갖고/갖거나; (b) CDR2는 13 내지 24개 아미노산 잔기, 대체적으로 15 내지 21개 아미노산 잔기, 예컨대 16 및 17개 아미노산 잔기의 길이를 갖고/갖거나; (c) CDR3은 2 내지 35개 아미노산 잔기, 대체적으로 3 내지 30개 아미노산 잔기, 예컨대 6 내지 23개 아미노산 잔기의 길이를 갖고는다.

[0571] 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 CDR 서열(본원에 정의된 바와 같다)이 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 CDR 서열과 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과, 예컨대 99% 이상의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같다)을 갖는 나노바디에 관한 것이다.

[0572] 일반적으로, 상기 CDR 서열을 가지는 나노바디는 본원에 추가로 기재된 바와 같을 수 있고, 바람직하게는 역시 본원에 추가로 기재된 바와 같은 골격 서열을 가질 수 있다. 따라서, 예를 들면 또한 본원에 언급된 바와 같이,

그러한 나노바디는 본원에 언급된 기법에 의해 수득된 나노바디뿐만 아니라, 부분적으로 인간화된 나노바디 또는 V_{III} 서열, 전체적으로 인간화된 나노바디 또는 V_{III} 서열, 카멜화된 중쇄 가변 도메인 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는 (임의의 적당한 종 기원에서 유도되는) 자연 발생 나노바디, 자연 발생 V_{III} 서열(즉, 적당한 종의 카멜리드에서 유도됨) 또는 합성 또는 반합성 아미노산 서열 또는 나노바디일 수 있다.

[0573] 따라서, 구체적이지만 비제한적인 한 양태에서, 본 발명은 4개의 골격 영역(각기 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각기 CDR1 내지 CDR3)으로 구성되는 인간화된 나노바디에 관한 것이고, 여기서 CDR1 내지 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고, 상기 인간화된 나노바디는 적어도 하나의 인간화 치환(본원에 정의된 바와 같다), 및 특히 적어도 하나의 인간화 치환을 적어도 하나의 그의 골격 서열(본원에 정의된 바와 같다)에 포함한다.

[0574] 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 CDR 서열이 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나의 CDR 서열과 적어도 70%의 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 90%의 아미노산 동일성, 예컨대 95%의 아미노산 동일성 또는 보다 더 본질적으로 100%의 아미노산 동일성을 갖는 나노바디에 관한 것이다. 아미노산 동일성의 이러한 정도는 예를 들면 상기 나노바디와 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 서열 중 하나 이상 사이에서 아미노산 동일성을 결정함으로써(본원에 기재된 방식으로) 결정되고, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 이러한 나노바디는 추가로 본원에 기재될 수 있다.

[0575] 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나와 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과, 예컨대 99% 이상의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같다)을 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 나노바디에 관한 것이다.

[0576] 본 발명의 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태는 상응하는 고유의 V_{III} 서열에 비하여, 적어도 하나의 인간화 치환(본원에 정의된 바와 같다), 특히 적어도 하나의 인간화 치환을 적어도 하나의 그의 골격 서열(본원에 정의된 바와 같다)에 포함하는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 나노바디의 인간화된 변이체에 관한 것이다.

[0577] 본 발명의 폴리펩티드는 적어도 하나의 본 발명의 나노바디를 포함하거나 본질적으로 그로 구성된다. 따라서, 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 적어도 하나와 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과, 예컨대 99% 이상의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같다)을 갖는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 나노바디를 포함하거나 본질적으로 그로 구성되는 폴리펩티드에 관한 것이다. 따라서, 또 다른 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명은 서열 번호 261 내지 264, 보다 바람직하게는 263 내지 264의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0578] 본원에 "바람직함"(또는 보다 바람직함), "보다 더 바람직함" 등)으로 언급된 나노바디가 또한 본원에 기재된 폴리펩티드에 사용하기에 "바람직함"(또는 "보다 바람직함", "보다 더 바람직함" 등)은 당업자에게 분명할 것이다. 따라서, 본 발명의 하나 이상의 "바람직한" 나노바디를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 폴리펩티드가 일반적으로 바람직하고, 본 발명의 하나 이상의 "보다 바람직한" 나노바디를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 폴리펩티드가 보다 바람직할 것이다.

[0579] 일반적으로, 단일 나노바디(예컨대 본 발명의 단일 나노바디)를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 단백질 또는 폴리펩티드는 "1가" 단백질 또는 폴리펩티드로서 또는 "1가 구성물"로서 본원에 지칭될 것이다. 2개 이상의 나노바디(예컨대 적어도 2개의 본 발명의 나노바디 또는 적어도 하나의 본 발명의 나노바디 및 적어도 하나의 다른 나노바디)를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 단백질 및 폴리펩티드는 "다가" 단백질 또는 폴리펩티드로서, 또는 "다가 구성물"로서 지칭될 것이고, 이들은 본 발명의 상응하는 1가 나노바디와 비교하여 특정한 이점을 제공할 수 있다. 이러한 다가 구성물의 일부 비제한적인 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.

[0580] 구체적이지만 비제한적인 한 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 본 발명의 적어도 2개의 나노바디, 예컨대 본 발명의 2개 또는 3개의 나노바디를 포함하고 본질적으로 그로 구성된다. 본원에 추가로 기재된 바와 같이,

이러한 다가 구성물은 본 발명의 단일 나노바디를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된 단백질 또는 폴리펩티드와 비교하여 특정한 이점, 예컨대 GPCR에 대한 크게 개선된 결합력을 제공할 수 있다. 이러한 다가 구성물은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들어 서열 번호 261 내지 262의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 본질적으로 구성되는 폴리펩티드이다.

[0581] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 적어도 하나의 본 발명의 나노바디 및 적어도 하나의 다른 결합 단위(즉, 또 다른 에피토프, 항원, 표적, 단백질 또는 폴리펩티드에 대해 유도됨) (이는 바람직하게는 또한 나노바디임)를 포함하거나 그로 본질적으로 구성된다. 이러한 단백질 또는 폴리펩티드는 또한 본원에 "다중특이적" 단백질 또는 폴리펩티드로서, 또는 "다중특이적 구성물"로서 지칭되고, 이들은 (바람직하지만 비제한적인 몇몇 다중특이적 구성물에 대한 본원의 추가의 논의로부터 분명하듯이) 본 발명의 상응하는 1가 나노바디에 비하여 특정한 이점을 제공할 수 있다. 그러한 다중특이적 구성물은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들어 서열 번호 263 내지 264의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 본질적으로 구성되는 폴리펩티드이다.

[0582] 또 다른 구체적이지만 비제한적인 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 적어도 하나의 본 발명의 나노바디, 임의적으로는 하나 이상의 추가의 나노바디, 및 적어도 하나의 원하는 특성을 본 발명의 나노바디 및/또는 생성된 융합 단백질에 부여하는 적어도 하나의 다른 아미노산 서열(예컨대 단백질 또는 폴리펩티드)을 포함하거나 그로 본질적으로 구성된다. 다시, 이러한 융합 단백질은 본 발명의 상응하는 1가 나노바디에 비하여 특정한 이점을 제공할 수 있다. 이러한 아미노산 서열 및 이러한 융합 구성물의 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.

[0583] 또한, 둘 이상의 상기 양태를 조합하여, 예를 들면 2개의 본 발명의 나노바디 및 하나의 다른 나노바디, 및 임의적으로는 하나 이상의 다른 아미노산 서열을 포함하는 3가 이중특이적 구성물을 제공할 수 있다. 추가로, 이러한 구성물의 비제한적인 예뿐만 아니라, 본 발명에 있어서 특히 바람직한 몇몇 구성물은 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.

[0584] 상기 구성물에서, 하나 이상의 나노바디 및/또는 다른 아미노산 서열은 서로 직접 연결되고/되거나, 하나 이상의 링커 서열을 통해 서로 적합하게 연결될 수 있다. 이러한 링커의 적합하지만 비제한적인 일부 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.

[0585] 본 발명의 한 구체적인 양태에서, 본 발명의 나노바디, 또는 본 발명의 적어도 하나의 나노바디를 포함하는 본 발명의 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드는, 본 발명의 상응하는 아미노산 서열과 비교하여, 증가된 반감기를 가질 수 있다. 이러한 나노바디, 화합물 및 폴리펩티드의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들면 반감기를 증가시키도록 화학적으로 (예를 들면 PEG화에 의해) 변형된 본 발명의 나노바디 서열 또는 폴리펩티드; 혈청 단백질(예컨대 혈청 알부민, 예를 들면 2006년 11월 27일자로 "다중 결합 부위를 갖는 면역글로불린 도메인"이란 명칭으로 출원된 미국 가특허 출원(Ablynx N.V.)을 참조한다)에 결합하기 위한 적어도 하나의 부가 결합 부위를 포함하는 본 발명의 아미노산 서열; 또는 본 발명의 나노바디의 반감기를 증가시키는 적어도 하나의 부분(특히 적어도 하나의 아미노산 잔기)에 연결된 적어도 하나의 본 발명의 나노바디를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드를 포함한다. 이러한 반감기 증진 부분 또는 아미노산 서열을 포함하는 본 발명의 폴리펩티드의 예는 본원의 추가의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고; 예를 들면, 제한없이, 본 발명의 하나 이상의 나노바디가 하나 이상의 혈청 단백질 또는 그의 단편(예컨대 혈청 알부민 또는 그의 적합한 단편), 또는 혈청 단백질에 결합할 수 있는 하나 이상의 결합 단위(예컨대, 예를 들면, 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 혈청 면역글로불린, 예컨대 IgG, 또는 트랜스페린에 결합할 수 있는 나노바디 또는 (단일) 도메인 항체)에 적합하게 연결되는 폴리펩티드; 본 발명의 나노바디가 Fc 부분(예컨대 인간 Fc) 또는 그의 적합한 부분 또는 단편에 연결된 폴리펩티드; 또는 본 발명의 하나 이상의 나노바디가 혈청 단백질에 결합될 수 있는 하나 이상의 작은 단백질 또는 웨პ티드(예컨대, 제한없이 WO 제91/01743호, WO 제01/45746호, WO 제02/076489호 및 2006년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허 출원(Ablynx N.V.)(발명의 명칭: "혈청 단백질에 결합가능한 웨პ티드")에 기재된 단백질 및 웨პ티드)에 적합하게 연결되는 폴리펩티드가 포함된다.

[0586] 다시, 당업자에게 분명하듯이, 이러한 나노바디, 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드는 하나 이상의 추가의 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위, 예컨대 하나 이상의 추가의 아미노산 서열 및 특별히 하나 이상의 추가의 나노바디(즉, GPCR에 대해 유도되지 않음)를 포함하여 3가의 다중특이적 나노바디 구성물을 제공할 수 있다.

[0587] 일반적으로, 반감기가 증가된 본 발명의 나노바디(또는 이를 포함하는 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드)는 본

발명의 상응하는 아미노산 서열 자체의 반감기에 비하여 적어도 1.5배, 바람직하게는 적어도 2배, 예컨대 적어도 5배, 예를 들면 적어도 10배 또는 20배 초과의 더 큰 반감기를 갖는 것이 바람직하다. 예를 들면, 반감기가 증가된 본 발명의 나노바디, 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드는, 본 발명의 상응하는 아미노산 자체에 비하여 1시간 초과, 바람직하게는 2시간 초과, 보다 바람직하게는 6시간 초과, 예컨대 12시간 초과, 또는 24시간, 48시간 또는 72시간 더 초과하여 증가된 반감기를 가질 수 있다.

[0588] 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 한 양태에서, 본 발명의 이러한 나노바디, 화합물, 구성물 또는 폴리펩티드는 적어도 약 12시간, 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 바람직하게는 적어도 48시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 72시간의 혈청 반감기를 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 폴리펩티드는 적어도 5일(예컨대 약 5 내지 10일), 바람직하게는 적어도 9일(예컨대 약 9 내지 14일), 보다 바람직하게는 적어도 약 10일(예컨대 약 10 내지 15일), 또는 적어도 약 11일(예컨대 약 11 내지 16일), 보다 바람직하게는 적어도 약 12일(예컨대 약 12 내지 18일 이상), 또는 14일 초과(예컨대 약 14 내지 19일)의 반감기를 가질 수 있다.

[0589] 본 발명의 또 다른 한 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 본 발명의 생성된 폴리펩티드가 혈뇌 장벽을 가로지르도록 허용하는 하나 이상(예컨대 2개 및 바람직하게는 1개)의 아미노산 서열에 (임의적으로는 하나 이상의 적합한 링커 서열을 통해) 연결된 하나 이상(예컨대 2개 또는 바람직하게는 1개)의 본 발명의 나노바디를 포함한다. 특히, 본 발명의 생성된 폴리펩티드가 혈뇌 장벽을 가로지르도록 허용하는 상기 하나 이상의 아미노산 서열은 하나 이상의(예컨대 2개 또는 바람직하게는 1개의) 나노바디, 예컨대 WO 제02/057445호에 기재된 나노바디(이의 FC44 (WO 제06/040153호의 서열 번호 189) 및 FC5(WO 제06/040154호의 서열 번호 190)가 바람직한 예임)일 수 있다.

[0590] 특히, 본 발명의 하나 이상의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드는, 그들이:

[0591] - GPCR에 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(K_D)(즉, 10^5 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} 리터/몰의 회합 상수(K_A))로 결합하게 하고/하거나;

[0592] - GPCR에 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 바람직하게는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 예컨대 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 의 k_{on} 속도로 결합하게 하고/하거나;

[0593] - GPCR에 1 s^{-1} ($t_{1/2} = 0.69 \text{ s}$) 내지 10^{-6} s^{-1} (다수일의 $t_{1/2}$ 에 의한 거의 비가역적 복합체 제공), 바람직하게는 10^{-2} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 보다 바람직하게는 10^{-3} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 예컨대 10^{-4} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 의 k_{off} 속도로 결합하게 하는 것이 바람직하다.

[0594] 바람직하게는, 본 발명의 아미노산 서열을 1개만 포함하는 폴리펩티드는 GPCR에 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 결합하는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, 본 발명의 2개 이상의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드가, 본 발명의 아미노산 서열을 1개만 포함하는 폴리펩티드에 비하여 증가된 결합력으로 GPCR에 결합할 수 있음이 당업자에게 분명할 것이다.

[0595] 본 발명의 아미노산 서열 또는 폴리펩티드의 GPCR으로의 결합을 위한 몇몇 바람직한 IC₅₀ 값은 본원의 추가의 기재내용 및 실시예로부터 분명할 것이다.

[0596] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 나노바디 또는 이를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드를 코딩하는 핵산에 관한 것이다. 다시, 본 발명의 핵산에 대해 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 이러한 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 유전자 구성물의 형태일 수 있다.

[0597] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 나노바디 및/또는 이를 포함한 본 발명의 폴리펩티드를 발현하거나 발현가능하고/하거나; 본 발명의 핵산을 포함하는 숙주 또는 숙주 세포에 관한 것이다. 이러한 숙주 또는 숙주 세포의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명해질 것이다.

[0598] 본 발명의 또 다른 양태는 적어도 하나의 본 발명의 나노바디, 적어도 하나의 본 발명의 폴리펩티드 및/또는 적어도 하나의 본 발명의 핵산, 및 임의적으로는 자체 공지된 이러한 조성물의 하나 이상의 추가의 성분을, 즉 조성물의 의도된 용도에 따라 함유하거나 포함하는 생성물 또는 조성물에 관한 것이다. 이러한 생성물 또는 조성

물은 예를 들면 (본원에 기재된 바와 같은) 약학적 조성물, 수의학적 조성물, 또는 (역시 본원에 기재된 바와 같은) 진단학적 용도를 위한 생성물 또는 조성물일 수 있다. 이러한 생성물 또는 조성물의 바람직하지만 비제한적인 일부 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.

- [0599] 본 발명은 추가로 본원에 기재된 나노바디, 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포, 생성물 및 조성물을 제조 또는 생성하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 예는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.
- [0600] 본 발명은 추가로 GPCR과 연관된 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 본원에 기재된 나노바디, 폴리펩티드, 핵산, 숙주 세포, 생성물 및 조성물의 적용성 및 용도뿐만 아니라 방법에 관한 것이다. 바람직하지만 비제한적인 몇몇 적용성 및 용도는 본원의 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.
- [0601] 본 발명의 다른 양태, 실시형태, 이점 및 적용성은 또한 이후 추가의 기재내용으로부터 분명할 것이다.
- [0602] 일반적으로, 본원에서 사용된 "나노바디"라는 용어는 그것의 가장 넓은 의미에서 특정 생물학적 공급원 또는 특정 제조 방법에 제한되지 않는다. 예를 들면, 이하에 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 본 발명의 나노바디는 일반적으로: (1) 자연 발생 중쇄 항체의 V_H 도메인을 단리함으로써; (2) 자연 발생 V_H 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 발현시킴으로써; (3) 자연 발생 V_H 도메인의 (본원에 기재된 바와 같은) "인간화"에 의해, 또는 이러한 인간화된 V_H 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (4) 임의의 동물 종, 특히 포유동물 종, 예컨대 인간으로부터의 자연 발생 V_H 도메인의 (본원에 기재된 바와 같은) "카멜화"에 의해 또는 이러한 카멜화된 V_H 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (5) 문헌[Ward et al., 이하 상기와 동일함]에 기재된 바와 같은 "도메인 항체" 또는 "Dab"의 "카멜화"에 의해, 또는 이러한 카멜화된 V_H 도메인을 코딩하는 핵산의 발현에 의해; (6) 자체 공지된 단백질, 폴리펩티드 또는 다른 아미노산 서열을 제조하는 합성 또는 반합성 기법을 사용함으로써; (7) 자체 공지된 핵산 합성을 위한 기법을 사용하여 나노바디를 코딩하는 핵산을 제조한 다음 이렇게 수득된 핵산을 발현시킴으로써; 및/또는 (8) 하나 이상의 선행 수단의 임의의 조합에 의해 수득될 수 있다. 상기를 수행하기 위한 적합한 방법 및 기법은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들면 본원에 보다 상세히 기재된 방법 및 기법을 포함한다.
- [0603] 나노바디의 한 바람직한 부류는 GPCR에 대한 자연 발생 중쇄 항체의 V_H 도메인에 상응한다. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 이러한 V_H 서열은 일반적으로 GPCR에 의해 1종의 카멜리드를 적합하게 면역화하고(즉, GPCR에 대해 유도된 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 생성하도록), 상기 카멜리드로부터 적합한 생물학적 샘플(예컨대 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포의 샘플)을 수득하고, 상기 샘플로부터 시작하여 자체 공지된 임의의 적합한 기법을 사용하여 GPCR에 대한 V_H 서열을 생성함으로써 생성되거나 수득될 수 있다.
- [0604] 대안으로, GPCR에 대한 상기 자연 발생 V_H 도메인은 카멜리드 V_H 서열의 천연 라이브러리로부터, 예를 들면 이러한 라이브러리를 GPCR, 또는 적어도 하나의 그의 부분, 단편, 항원 결정자 또는 에피토프에 의해 자체 공지된 하나 이상의 스크리닝 기법을 사용하여 스크리닝함으로써 수득될 수 있다. 이러한 라이브러리 및 기법은 예를 들면 WO 제99/37681호, WO 제01/90190호, WO 제03/025020호 및 WO 제03/035694호에 기재되어 있다.
- [0605] 대안으로, 천연 V_H 라이브러리로부터 유도된 개선된 합성 또는 반합성 라이브러리가 사용될 수 있고, 예컨대 예를 들면 WO 제00/43507호에 기재된 바와 같이, 무작위 돌연변이 생성 및/또는 CDR 셔플링(shuffling)과 같은 기법에 의해 천연 V_H 라이브러리로부터 수득된 V_H 라이브러리이다.
- [0606] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 GPCR에 대해 유도된 나노바디를 생성하기 위한 방법에 관한 것이다. 한 양태에서, 상기 방법은,
- [0607] a) 나노바디의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 제공하는 단계;
- [0608] b) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화도를 갖는 나노바디 서열을 위한 나노바디 서열의 상기 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 스크리닝하는 단계; 및
- [0609] c) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화도를 갖는 아미노산 서열(들)을 단리하는 단계를 적어도 포함한다.
- [0610] 이러한 방법에서, 나노바디 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 나노바디 서열의 천연 세트, 컬렉션 또는

라이브러리; 나노바디 서열의 합성 또는 반합성 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 및/또는 친화도 증진을 거친 나노바디 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.

[0611] 이러한 방법의 한 바람직한 양태에서, 나노바디 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 나노바디 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리, 특히 GPCR 또는 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 그의 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 1종의 카멜리드로부터 유도되어진, V_{HH} 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 한 특별한 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)일 수 있다.

[0612] 상기 방법에서, 나노바디 또는 V_{HH} 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 파지, 파지미드, 리보솜 또는 적합한 미생물체(예컨대 효모) 상에 표시되어, 예컨대 스크리닝을 촉진시킨다. 나노바디 서열(의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리)의 디스플레이 및 스크리닝을 위해 적합한 방법, 기법 및 숙주 유기체는, 예를 들면 본원의 추가의 개시내용에 기초하여, 당업자에게 분명할 것이다. 또한 WO 제03/054016호 및 문헌[Hoogenboom in Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005)]을 참조한다.

[0613] 또 다른 양태에서, 나노바디 서열을 생성하기 위한 방법은,

[0614] a) 면역글로불린 서열을 발현하는 1종의 카멜리드로부터 유도된 세포의 컬렉션 또는 샘플을 제공하는 단계;

[0615] b) (i) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화도를 갖는 면역글로불린 서열을 발현하는 세포; 및 (ii) 중쇄 항체를 발현하는 세포를 위한 세포의 상기 컬렉션 또는 샘플을 스크리닝하는 단계(여기서 상기 하위단계 (i) 및 (ii)는 본질적으로 단일 스크리닝 단계로서 또는 2개의 별도의 스크리닝 단계로서 임의의 적합한 순서로 수행되어, GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화도를 갖는 중쇄 항체를 발현하는 적어도 하나의 세포를 제공함); 및

[0616] c) (i) 상기 세포로부터 상기 중쇄 항체에 존재하는 V_{HH} 서열을 단리하거나, (ii) 상기 세포로부터 상기 중쇄 항체에 존재하는 V_{HH} 서열을 코딩하는 핵산 서열을 단리한 후 상기 V_{HH} 도메인을 발현하는 단계를 적어도 포함한다.

[0617] 또 다른 양태에서, GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 또는 인간 CXCR7에 대해 유도된 나노바디 서열을 생성하는 방법은, 적어도 하기 단계를 포함한다:

[0618] a. 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 적합한 항원으로, 또는 그로부터 유도되거나 이에 기초한 적합한 웹티드로 카멜리드를 적합하게 면역화하여, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 면역 반응을 유발하는 단계. 항원은 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 생성시킬 수 있는 임의의 적합한 항원일 수 있고; 예컨대, 예를 들면 제한없이, 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포, 그의 세포 벽 단편 또는 이러한 세포로부터 유도된 임의의 적합한 제조물, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에 갖는 비히클, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 서브유닛 또는 서브유닛의 단편, 또는 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)(의 아미노산 서열)을 포함하고/하거나 이에 기초한 합성 또는 반합성 웹티드이고, 보다 바람직하게는 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포(예를 들어 HEK293)이고;

[0619] b. 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 결합에 대해 상기 GPCR, 예를 들어 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7를 과발현하는 상이한(면역화에 사용되는 것과 상이한) 수개의 세포 유형의 세포막 제조물을 사용하여 선택하는 단계. 이는 예를 들면 그들의 표면 상에서 중쇄 항체를 발현하는 세포의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리로부터 선택하고(예를 들어 적절하게 면역화된 카멜리드로부터 수득된 B 세포) 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용함으로써; 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열의 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써; 또는 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)일 수 있다.

7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열을 코딩하는 핵산 서열의 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써 수행될 수 있고; 이들 모두는 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있으며; 임의적으로

[0620] c. 계면활성제 없이 완충액, 예컨대 PBS로 단지 온화하게 세척하는 단계: 이 방법은 자체 공지된 하나 이상의 적합한 단계를 추가로 임의적으로 포함할 수 있고, 예컨대 예를 들면 제한없이, 친화도 증진 단계, 원하는 아미노산 서열을 발현시키는 단계, 원하는 항원(이 경우, GPCR)에 대한 결합 및/또는 활성에 대해 스크리닝하는 단계, 원하는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 결정하는 단계, 하나 이상의 인간화 치환기를 도입하는 단계(예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같다), 적합한 다가 및/또는 다중특이적 포맷으로 포맷팅하는 단계, 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 특성에 대해 스크리닝하는 단계(즉, 적합한 분석법, 예컨대 본원에 기재된 분석법을 사용하여); 및/또는 임의의 적합한 순서로의 하나 이상의 이러한 단계의 임의의 적합한 조합 단계이다.

[0621] 또 다른 양태에서, 막관통 단백질에 대해 유도된 나노바디 서열을 생성하기 위한 방법은 적어도 하기 단계를 포함한다.

[0622] a. 원하는 세포의 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 적합한 항원으로, 또는 그로부터 유도되거나 이에 기초한 적합한 웹티드로 카멜리드를 적합하게 면역화하여, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 면역 반응을 유발하는 단계. 항원은 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 생성시킬 수 있는 임의의 적합한 항원일 수 있고; 예컨대, 예를 들면 제한없이, 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포, 그의 세포 벽 단편 또는 이러한 세포로부터 유도된 임의의 적합한 제조물, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에 갖는 비히를, 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 포함하는 막관통 단백질, 특히 고유 입체구조가 다른 "시험관내" 시스템에서 재현될 수 없는(적어도 본원의 출원시에) 다중 스패닝 막관통 단백질의 서브유닛 또는 서브유닛의 단편, 또는 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)(의 아미노산 서열)을 포함하고/하거나 이에 기초한 합성 또는 반합성 웹티드이고, 보다 바람직하게는 생세포이고 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)를 그들의 표면 상에서 그들의 고유의 입체구조로 과발현하는 전세포(예를 들어 HEK293)이고;

[0623] b. 원하는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)에 대한 결합에 대해 상기 막관통 단백질, 특히 고유 입체구조가 다른 "시험관내" 시스템에서 재현될 수 없는(적어도 본원의 출원시에) 다중 스패닝 막관통 단백질을 과발현하는 상이한(면역화에 사용되는 것과 상이한) 수개의 세포 유형의 세포막 제조물을 사용하여 선택하는 단계. 이는 예를 들면 그들의 표면 상에서 중쇄 항체를 발현하는 세포의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리로부터 선택하고(예를 들어 적절하게 면역화된 카멜리드로부터 수득된 B 세포) 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용함으로써; 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열의 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써; 또는 예를 들어 제1 유형의 세포, 예컨대 예를 들어 CHO의 세포막 제조물을 제1 라운드 선택을 위해 및 예를 들어 세포의 제2 유형, 예컨대 예를 들어 COS-7 세포의 세포막 제조물을 제2 라운드 선택을 위해 사용하여 VHH 서열 또는 나노바디 서열을 코딩하는 핵산 서열의 (천연 또는 면역) 라이브러리로부터 선택함으로써 수행될 수 있고; 이들 모두는 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있으며; 임의적으로

[0624] c. 계면활성제 없이 완충액, 예컨대 PBS로 단지 온화하게 세척하는 단계: 이 방법은 자체 공지된 하나 이상의 적합한 단계를 추가로 임의적으로 포함할 수 있고, 예컨대 예를 들면 제한없이, 친화도 증진 단계, 원하는 아미노산 서열을 발현시키는 단계, 원하는 항원(이 경우, 막관통 단백질)에 대한 결합 및/또는 활성에 대해 스크리닝하는 단계, 원하는 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 결정하는 단계, 하나 이상의 인간화 치환기를 도입하는 단계(예를 들어 본원에 추가로 기재된 바와 같다), 적합한 다가 및/또는 다중특이적 포맷으로 포맷팅하는 단계, 원하는 생물학적 및/또는 생리학적 특성에 대해 스크리닝하는 단계(즉, 적합한 분석법, 예컨대 본원에 기재된 분석법을 사용하여); 및/또는 임의의 적합한 순서로의 하나 이상의 이러한 단계의 임의의 적합한 조합

단계이다.

[0625] 이러한 양태에 따른 방법에서, 세포의 컬렉션 또는 샘플은 예를 들면 B 세포의 컬렉션 또는 샘플일 수 있다.

[0626] 또한, 이러한 방법에서, 세포의 샘플은 GPCR 또는 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 그의 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 카멜리드로부터 유도될 수 있다. 한 특별한 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)일 수 있다.

[0627] 상기 방법은, 당업자에게 분명하듯이, 임의의 적합한 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들면 EP 제0 542 810호, WO 제05/19824호, WO 제04/051268호 및 WO 제04/106377호를 참조한다. 단계 b)의 스크리닝은 바람직하게는 유세포분석 기법, 예컨대 FACS를 사용하여 수행된다. 이에 대하여, 예를 들면 문헌[Lieby et al., Blood, Vol. 97, No. 12, 3820]을 참조한다. 특히 국제 특허 출원 WO 제06/079372호(Ablynx N.V.)에 기재된 소위 "나노클론™" 기법을 참조한다.

[0628] 또 다른 양태에서, GPCR에 대해 유도된 아미노산 서열을 생성하는 방법은 적어도

[0629] a) 중쇄 항체 또는 나노바디 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 제공하는 단계;

[0630] b) GPCR에 결합할 수 있고/있거나 이에 대한 친화도를 갖는 중쇄 항체 또는 나노바디 서열을 코딩하는 핵산 서열의 상기 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 스크리닝하는 단계; 및

[0631] c) 상기 핵산을 단리한 후, 상기 중쇄 항체에 존재하는 V_H 서열을 발현시키거나, 또는 상기 나노바디 서열을 발현시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0632] 이러한 방법에서, 중쇄 항체 또는 나노바디 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 예를 들면 중쇄 항체 또는 V_H 서열의 천연 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 나노바디 서열의 합성 또는 반합성 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리; 및/또는 친화도 증진을 거친 나노바디 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리를 코딩하는 핵산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다.

[0633] 이러한 방법의 한 바람직한 양태에서, 아미노산 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 GPCR 또한 이에 기초하거나 그로부터 유도된 적합한 항원 결정자, 예컨대 그의 항원 부분, 단편, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 에피토프로 적합하게 면역화된 카멜리드로부터 유도되어진 V_H 서열 또는 중쇄 항체를 코딩하는 핵산 서열의 면역 세트, 컬렉션 또는 라이브러리일 수 있다. 한 특별한 양태에서, 상기 항원 결정자는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 다른 세포외 에피토프(들)일 수 있다.

[0634] 상기 방법에서, 뉴클레오티드 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 파지, 파지미드, 리보솜 또는 적합한 미생물체(예컨대 효모) 상에 디스플레이되어, 예컨대 스크리닝을 촉진시킨다. 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열(의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리)의 디스플레이 및 스크리닝을 위해 적합한 방법, 기법 및 속주 유기체는, 예를 들면 본원의 추가의 개시내용에 기초하여, 당업자에게 분명할 것이다. 또한 WO 제03/054016호 및 문헌[Hoogenboom in Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005)]을 참조한다.

[0635] 당업자에게 분명하듯이, 본원에 기재된 방법의 스크리닝 단계는 또한 선택 단계로서 수행될 수 있다. 따라서, 본 설명에 사용되는 "스크리닝"이라는 용어는 선택, 스크리닝, 또는 선택 및/또는 스크리닝 기법의 임의의 적합한 조합을 포함할 수 있다. 또한, 서열의 세트, 컬렉션 또는 라이브러리가 사용될 경우, 이는 임의의 적합한 수의 서열, 예컨대 1, 2, 3 또는 약 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10⁴, 10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸개 이상의 서열을 포함할 수 있다.

[0636] 또한, 아미노산 서열의 상기 세트, 컬렉션 또는 라이브러리에서 서열의 하나 이상 또는 모두는, 합리적 또는 반실험적 접근, 예컨대 컴퓨터 모델링 기법 또는 생물정역학(biostatics) 또는 데이터마이닝(datamining) 기법에 의해 수득되거나 정의될 수 있다.

[0637] 추가로, 이러한 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 또 다른 것으로부터의 변이체(예를 들면 고안된 포인트 돌연변이 또는 무작위화된 위치에 의해)인 1개 또는 2개 이상의 서열을 포함할 수 있고, 자연적으로 다양화된 서열의 다양한 세트로부터 유도된 다중 서열(예를 들면 면역 라이브러리), 또는 다양한 서열의 임의의 다른 공급원(예를 들면 문헌[Hoogenboom et al., Nat Biotechnol 23: 1105, 2005] 및 문헌[Binz et al., Nat Biotechnol

2005, 23:1247]에 기재된 바와 같다)을 절충한다. 서열의 이러한 세트, 컬렉션 또는 라이브러리는 파지 입자, 리보솜, 박테리아, 효모 세포, 포유동물 세포의 표면 상에 디스플레이되고, 이를 담체 내에서 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드에 연결될 수 있다. 이는 이러한 세트, 컬렉션 또는 라이브러리가 선택 절차를 받을 수 있도록 하여 본 발명의 원하는 아미노산 서열을 단리한다. 보다 일반적으로, 서열이 적합한 숙주나 숙주 세포 상에 디스플레이될 경우, 우선 원하는 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 상기 숙주 또는 숙주 세포로부터 단리하고, 이어서 적합한 숙주 유기체에서 상기 뉴클레오티드 서열을 적합하게 발현시킴으로써 원하는 서열을 수득하는 것도 가능하다(또한 관례적이다). 또한 다시 당업자에게 분명하듯이, 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로 수행될 수 있다.

[0638] GPCR에 대해 유도된 V_{H3} 서열 또는 나노바디 서열을 수득하기 위한 또 다른 기법은 중쇄 항체를 발현할 수 있는 유전자도입 포유동물을 적합하게 면역화하는 단계(즉, GPCR에 대한 중쇄 항체 및/또는 면역 반응을 유발함), 상기 V_{H3} 서열 또는 나노바디 서열(을 코딩하는 핵산 서열)을 포함하는 상기 유전자도입 포유동물로부터 적합한 생물학적 샘플(예컨대 혈액 샘플, 혈장 샘플 또는 B 세포의 샘플)을 수득하는 단계, 및 이어서 상기 샘플로부터 시작하여 자체 공지된 임의의 적합한 기법(예컨대 본원에 기재된 임의의 방법 또는 하이브리도마(hybridoma) 기법)에 의해 GPCR에 대한 V_{H3} 서열을 생성하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 이러한 목적을 위해, WO 제 02/085945호, WO 제04/049794호 및 WO 제06/008548호, 및 문헌[Janssens et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006 Oct 10;103(41):15130-5]에 기재된 중쇄 항체-발현 마우스 및 추가의 방법과 기법이 사용될 수 있다. 예를 들면, 이러한 중쇄 항체 발현 마우스는 임의의 적합한 (단일) 가변 도메인, 예컨대 천연 공급원으로부터의 (단일) 가변 도메인(예를 들면 인간 (단일) 가변 도메인, 카멜리드 (단일) 가변 도메인 또는 상어 (단일) 가변 도메인)뿐만 아니라, 예를 들면 합성 또는 반합성 (단일) 가변 도메인을 갖는 중쇄 항체를 발현할 수 있다.

[0639] 본 발명은 또한 상기 방법, 또는 대안으로 상기 방법중 하나, 및 추가로 적어도 상기 V_{H3} 서열 또는 나노바디 서열의 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열을 결정하는 단계, 및 상기 V_{H3} 서열 또는 나노바디 서열을 자체 공지된 방식으로, 예컨대 적합한 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서의 발현에 의해 또는 화학적 합성에 의해 발현시키거나 합성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 수득된 V_{H3} 서열 또는 나노바디 서열에 관한 것이다.

[0640] 본원에 언급된 바와 같이, 본 발명의 나노바디의 특히 바람직한 부류는 자연 발생 V_{H3} 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "인간화된"(즉 상기 자연 발생 V_{H3} 서열의 아미노산 서열 (및 특히 골격 서열) 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 인간으로부터의 종래의 4-쇄 항체(예컨대 상기 지시된 바와 같다)로부터의 V_H 도메인중의 상응하는 위치(들)에서 발생되는 하나 이상의 아미노산 잔기와 대체시킴으로써) 아미노산 서열을 갖는 나노바디를 포함한다. 이는, 예를 들면 본원에 지칭된 인간화에 대한 본원의 추가의 기재내용 및 선행 기술에 기초하여, 당업자에게 분명할, 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 다시, 본 발명의 이러한 인간화된 나노바디는 자체 공지된 임의의 적합한 방식(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 지시된 바와 같은 방식)으로 수득될 수 있고, 따라서 이는 자연 발생 V_{H3} 도메인을 시작 물질로서 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수득되는 폴리펩티드에 염격히 제한되지 않음을 주지해야 한다.

[0641] 본 발명의 나노바디의 또 다른 특히 바람직한 부류는 자연 발생 V_H 도메인의 아미노산 서열에 상응하지만 "카멜화된"(즉, 종래의 4-쇄 항체로부터의 자연 발생 V_H 도메인의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 중쇄 항체의 V_{H3} 도메인중의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기로 대체함으로써) 아미노산 서열을 갖는 나노바디를 포함한다. 이는, 본원의 추가의 기재내용에 기초하여, 당업자에게 분명할, 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이러한 "카멜화" 치환은 바람직하게는 V_H - V_L 계면을 형성하고/하거나 이에 존재하는 아미노산 위치에서, 및/또는 소위 (본원에 정의된 바와 같은) 카멜리드 홀마크 잔기에서 삽입된다(예를 들면 WO 제94/04678호 및 문헌[Davies and Riechmann, 이하 상기와 동일함 (1994 및 1996)] 참조). 바람직하게는, 카멜화된 나노바디를 생성하거나 고안하기 위한 시작 물질 또는 시작 지점으로서 사용되는 V_H 서열은 바람직하게는 포유동물로부터의 V_H 서열, 보다 바람직하게는 인간의 V_H 서열, 예컨대 V_H3 서열이다. 그러나, 이러한 본 발명의 카멜화된 나노바디는 자체 공지된 임의의 적합한 방식(즉, 상기 (1) 내지 (8)에 지시된 바와 같은 방식)으로 수득될 수 있고, 따라서 이는 자연 발생 V_H 도메인을 시작 물질로서 포함하는 폴리펩티드를 사용하여 수

득되는 폴리펩티드에 엄격히 제한되지 않음을 주지해야 한다.

- [0642] 예를 들면, 다시 본원에 추가로 기재된 바와 같이, "인간화" 및 "카멜화"의 양자 모두는 각각 자연 발생 V_H 도메인 또는 V_H 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 제공하고, 이어서 신규 뉴클레오티드 서열이 본 발명의 "인간화" 또는 "카멜화"된 나노바디를 각각 코딩하는 방식으로 상기 뉴클레오티드 서열 내의 하나 이상의 코돈을 자체 공지된 방식으로 변경시킴으로써 수행될 수 있다. 이어서 이러한 핵산은 자체 공지된 방식으로 발현되어 본 발명의 원하는 나노바디를 제공할 수 있다. 대안으로, 각각 자연 발생 V_H 도메인 또는 V_H 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 원하는 인간화되거나 카멜화된 본 발명의 나노바디의 아미노산 서열이 고안되고, 이어서 자체 공지된 펩티드 합성을 위한 기법을 사용하여 새로이 합성될 수 있다. 또한, 각각 자연 발생 V_H 도메인 또는 V_H 도메인의 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드에 기초하여, 인간화되거나 카멜화된 본 발명의 원하는 나노바디를 코딩하는 뉴클레오티드 서열이 고안되고, 이어서 자체 공지된 핵산 합성을 위한 기법을 사용하여 새로이 합성될 수 있고, 이후 이렇게 수득된 핵산은 자체 공지된 방식으로 발현되어 본 발명의 원하는 나노바디를 제공할 수 있다.
- [0643] 자연 발생 V_H 서열 또는 바람직하게는 V_H 서열로부터 시작하여 본 발명의 나노바디 및 이를 코딩하는 핵산을 수득하기 위한 다른 적합한 방법 및 기법은 당업자에게 분명할 것이고, 예를 들면 하나 이상의 자연 발생 V_H 서열의 하나 이상의 부분(예컨대 하나 이상의 FR 서열 및/또는 CDR 서열), 하나 이상의 자연 발생 V_H 서열의 하나 이상의 부분(예컨대 하나 이상의 FR 서열 또는 CDR 서열), 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반합성 서열을 적합한 방식으로 조합함을 포함하여, 본 발명의 나노바디 또는 이를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 핵산(이는 이어서 적합하게 발현됨)을 제공할 수 있다. V_H 서열 또는 나노바디의 골격 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 본원의 개시내용 및/또는 본원에 인용된 추가의 선행 기술에 기초하여 당업자에게 분명할 것이고(대안으로 본원에 기재된 방법을 사용하여 수득된 뉴클레오티드 서열로부터 시작하여 PCR에 의해 수득될 수 있음), 원하는 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 적합하게 조합하여(예를 들면, 중첩 프라이머를 사용하는 PCR 어셈블리에 의해) 본 발명의 나노바디를 코딩하는 핵산을 제공할 수 있다.
- [0644] 본원에 언급된 바와 같이, 나노바디는 특히 하나 이상의 골격 서열 내의 하나 이상의 (본원에 기재된 바와 같은) "홀마크 잔기"가 존재함을 특징으로 할 수 있다.
- [0645] 따라서, 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 한 양태에 따라서, 나노바디는 그것의 가장 넓은 의미로 일반적으로:
- [0646] a) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이다); 및/또는
- [0647] b) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 (본원에 정의된 바와 같은) 하전된 아미노산 또는 시스테인 잔기이고, 위치 44는 바람직하게는 E이다); 및/또는
- [0648] c) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 특히 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택됨)을 포함하는 폴리펩티드로서 정의될 수 있다.
- [0649] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 제1 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:
- [0650] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4
- [0651] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서
- [0652] a) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고/이거나;
- [0653] b) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 하전된 아미노산 또는 시스테인 잔기이고, 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 바람직하게는 E이고/이거나;
- [0654] c) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 특히 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0655] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.
- [0656] 특히, 나노바디는 그것의 가장 넓은 의미로 일반적으로:
- [0657] a) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이다); 및/또는:
- [0658] b) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 E이고, 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 R이다); 및/또는
- [0659] c) 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열(여기서, 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 특히 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택됨)을 포함하는 폴리펩티드로서 정의될 수 있다.
- [0660] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:
- [0661] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4
- [0662] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서
- [0663] a) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고/이거나;
- [0664] b) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 E이고, 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 R이고/이거나;
- [0665] c) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 특히 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0666] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.
- [0667] 특히, 본 발명에 따른 GPCR에 대해 유도된 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:
- [0668] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4
- [0669] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서
- [0670] a) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고/이거나;
- [0671] b) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 E이고, 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 R이고/이거나;
- [0672] c) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고, 특히 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 여기서
- [0673] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.
- [0674] 특히, 본 발명의 바람직하지만 비제한적인 한 양태에 따라서, 나노바디는 일반적으로 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 가로막힌 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드로서 정의될 수 있고, 여기서
- [0675] a-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 A, G, E, D, G, Q, R, S 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 G, E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0676] a-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 L, R 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 L 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0677] a-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직

하게는 W 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 W이고;

[0678] a-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이거나; 또는

[0679] b-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0680] b-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 R이고;

[0681] b-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 W이고;

[0682] b-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 Q이거나; 또는

[0683] c-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 A, G, E, D, Q, R, S 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 G, E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0684] c-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 L, R 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 L 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0685] c-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0686] c-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 Q이거나; 또는

[0687] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0688] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:

[0689] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0690] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0691] a-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 A, G, E, D, G, Q, R, S 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 G, E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0692] a-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 L, R 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 L 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0693] a-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 W 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 W이고;

[0694] a-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고;

[0695] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0696] 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:

[0697] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0698] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0699] b-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0700] b-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 R이고;

[0701] b-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 W이고;

[0702] b-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게

는 Q이고;

[0703] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0704] 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:

[0705] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0706] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0707] c-1) 카밧 번호매김에 따른 위치 44에서의 아미노산 잔기는 A, G, E, D, Q, R, S 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 G, E 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0708] c-2) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 L, R 및 C로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 L 및 R로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0709] c-3) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 R 및 S로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0710] c-4) 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 및 L로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 Q이고:

[0711] d) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0712] 본 발명의 나노바디의 특히 바람직한 비제한적인 2개의 군은 상기 a); 상기 (a-1) 내지 (a-4); 상기 b); 상기 (b-1) 내지 (b-4); 상기 (c); 및/또는 상기 (c-1) 내지 (c-4)에 따른 것이고, 여기서

[0713] i) 카밧 번호매김에 따른 위치 44 내지 47에서의 아미노산 잔기는 서열 GLEW(또는 본원에 기재된 바와 같은 GLEW 유사 서열)를 형성하고, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이거나;

[0714] ii) 카밧 번호매김에 따른 위치 43 내지 46에서의 아미노산 잔기는 서열 KERE 또는 KQRE(또는 본원에 기재된 바와 같은 KERE 유사 서열)를 형성하고, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 또는 L이고, 바람직하게는 Q이다.

[0715] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:

[0716] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0717] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0718] i) 카밧 번호매김에 따른 위치 44 내지 47에서의 아미노산 잔기는 서열 GLEW(또는 본원에 기재된 바와 같은 GLEW 유사 서열)를 형성하고, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고;

[0719] ii) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0720] 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 구조식을 가질 수 있다:

[0721] FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0722] 상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0723] i) 카밧 번호매김에 따른 위치 43 내지 46에서의 아미노산 잔기는 서열 KERE 또는 KQRE(또는 KERE 유사 서열)를 형성하고, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q 또는 L이고, 바람직하게는 Q이고;

[0724] ii) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0725] 카밧 번호매김에 따른 위치 43 내지 46에서의 아미노산 잔기가 서열 KERE 또는 KQRE를 형성하는 본 발명의 나노바디에서, 위치 37에서의 아미노산 잔기는 가장 바람직하게는 F이다. 카밧 번호매김에 따른 위치 44 내지 47에

서의 아미노산 잔기가 서열 GLEW를 형성하는 본 발명의 나노바디에서, 위치 37에서의 아미노산 잔기는 Y, H, I, L, V 및 F로 구성된 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 V이다.

[0726] 따라서, 어떤 방식으로도 제한하지 않으면서, 상기 언급된 위치에 존재하는 아미노산에 기초하여, 본 발명의 나노바디는 일반적으로 하기 3개의 군에 기초하여 분류될 수 있다:

[0727] i) "GLEW 군": 카밧 번호매김에 따른 위치 44 내지 47에서 아미노산 서열 GLEW를 갖고 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서 Q를 갖는 나노바디. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 이러한 군의 나노바디는 대체적으로 위치 37에서 V를 갖고, 위치 103에서 W, P, R 또는 S를 가질 수 있으며, 바람직하게는 위치 103에서 W를 가진다. 또한 GLEW 군은 몇몇 GLEW 유사 서열, 예컨대 하기 표 A-3에 언급된 서열을 포함한다;

[0728] ii) "KERE 군": 카밧 번호매김에 따른 위치 43 내지 46에서 아미노산 서열 KERE 또는 KQRE(또는 또 다른 KERE 유사 서열)를 갖고 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서 Q 또는 L을 갖는 나노바디. 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 이러한 군의 나노바디는 대체적으로 위치 37에서 F를, 위치 47에서 L 또는 F를 갖고; 위치 103에서 W, P, R 또는 S를 가질 수 있고, 바람직하게는 위치 103에서 W를 가진다;

[0729] iii) "103 P,R,S 군": 위치 103에서 P, R 또는 S를 갖는 나노바디. 이들 나노바디는 카밧 번호매김에 따른 위치 44 내지 47에서 아미노산 서열 GLEW를 갖거나 카밧 번호매김에 따른 위치 43 내지 46에서 아미노산 서열 KERE 또는 KQRE를 가질 수 있고, 후자는 가장 바람직하게는 위치 37에서의 F 및 위치 47에서의 L 또는 F의 조합이고 (KERE 군에 대해 정의된 바와 같다); 카밧 번호매김에 따른 위치 108에서 Q 또는 L을 가질 수 있고, 바람직하게는 Q를 가진다.

[0730] 또한, 적합한 경우, 나노바디는 2개 이상의 이들 군에 속할 수 있다(즉, 이들 군의 특징을 가질 수 있음). 예를 들면, 나노바디의 한 구체적으로 바람직한 군은 44 내지 47에서 GLEW 또는 GLEW 유사 서열을; 위치 103에서 P, R 또는 S(및 특히 R)를; 위치 108에서 Q(이는 L로 인간화 될 수 있음)를 가진다.

[0731] 보다 일반적으로, 상기에 언급된 정의들은 천연(즉, 비인간화된) V_{III} 서열 형태의 나노바디를 설명하고 이에 적용되며, 이들 나노바디의 인간화된 변이체는 상기 지시된 것들 이외의 다른 아미노산 잔기(즉, 본원에 정의된 바와 같은 하나 이상의 인간화 치환)를 포함할 수 있음을 주지해야 한다. 예를 들면, 제한없이, GLEW 군 또는 103 P,R,S 군의 몇몇 인간화된 나노바디에서, 위치 108에서의 Q는 108L로 인간화될 수 있다. 본원에 이미 언급된 바와 같이, 다른 인간화 치환(및 적합한 그의 조합)은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이다. 추가로, 또는 대안으로, 다른 잠재적으로 유용한 인간화 치환은 자연 발생 V_{III} 서열의 골격 영역의 서열을 하나 이상의 매우 상관된 인간 V_H 서열의 상응하는 골격과 비교함으로써 확인될 수 있고, 이후 이렇게 결정된 하나 이상의 잠재적으로 유용한 치환(또는 그의 조합)은 상기 V_{III} 서열 내로 도입되고(본원에 추가로 기재된 바와 같이, 자체 공지된 임의의 방식으로), 생성된 인간화된 V_{III} 서열은 표적에 대한 친화도, 안정성, 발현의 용이성 및 수준, 및/또는 다른 원하는 특성에 대해 시험될 수 있다. 이러한 방식에서, 제한된 정도의 시행착오법에 의해, 다른 적합한 인간화 치환(또는 그의 적합한 조합)은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 또한, 전술된 내용에 기초하여, 나노바디(의 골격 영역)는 부분적으로 인간화되거나 전체적으로 인간화된다.

[0732] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 (본원에 정의된 바와 같은) GLEW 군에 속할 수 있고, CDR1, CDR2 및 CDR3이 본원에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같은 나노바디일 수 있다.

[0733] 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 (본원에 정의된 바와 같은) KERE 군에 속하는 나노바디일 수 있고, 여기서 CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0734] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 (본원에 정의된 바와 같은) 103 P,R,S 군에 속하는 나노바디일 수 있고, 여기서 CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고, 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

- [0735] 또한, 보다 일반적으로 및 상기 언급된 108Q, 43E/44R 및 103 P,R,S 잔기에 추가로, 본 발명의 나노바디는, 종래의 V_H 도메인에서 V_H/V_L 계면(의 일부)을 형성하는 하나 이상의 위치에, 상응하는 자연 발생 V_H 서열 중의 동일한 위치(들)에서 자연적으로 발생하는 아미노산 잔기에 비하여 보다 높게 하전된 하나 이상의 아미노산 잔기, 및 특히 (표 A-2에 언급된 바와 같은) 하나 이상의 하전된 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 치환은, 제한되지 않지만, 하기 표 A-3에 언급된 GLEW 유사 서열;뿐만 아니라, 소위 "미소체(microbody)"에 대해 국제 출원 WO 제00/29004호에 기재된 치환을 포함함으로써, 예컨대 위치 44 내지 47에서의 KLEW와 함께 위치 108에서 Q를 갖는 나노바디를 수득한다. 이들 위치에서의 다른 가능한 치환은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이다.
- [0736] 본 발명의 나노바디의 한 양태에서, 위치 83에서의 아미노산 잔기는 L, M, S, V 및 W로 구성된 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 L이다.
- [0737] 또한, 본 발명의 나노바디의 한 양태에서, 위치 83에서의 아미노산 잔기는 R, K, N, E, G, I, T 및 Q로 구성된 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 K 또는 E(자연 발생 V_H 도메인에 상응하는 나노바디를 위해) 또는 R(본원에 기재된 바와 같이, "인간화된" 나노바디를 위해)이다. 위치 84에서의 아미노산 잔기는 한 양태에서 P, A, R, S, D, T, 및 V로 구성된 군으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 P(자연 발생 V_H 도메인에 상응하는 나노바디를 위해) 또는 R(본원에 기재된 바와 같은, "인간화된" 나노바디를 위해)이다.
- [0738] 추가로, 본 발명의 나노바디의 한 양태에서, 위치 104에서의 아미노산 잔기는 G 및 D로 구성된 군으로부터 선택되고; 가장 바람직하게는 G이다.
- [0739] 총체적으로, 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108에서의 아미노산 잔기(이는 나노바디에서 상기 언급된 바와 같다)는 또한 본원에 "홀마크 잔기"로 지칭될 것이다. 가장 매우 상관된 인간 V_H 도메인의 상응하는 위치에서의 아미노산 잔기, V_{H3} 및 홀마크 잔기는 표 A-3에 요약되어 있다.
- [0740] 자연 발생 V_H 도메인에서 초래될 경우 이들 홀마크 잔기의 일부 특히 바람직하지만 비제한적인 조합은 표 A-4에 언급되어 있다. 비교를 위해, DP-47로 지칭되는 인간 V_{H3} 의 상응하는 아미노산 잔기는 이탤릭체로 표시되어 있다.

[0741]

[표 A-3]

나노바디의 출마크 잔기

위치	인간 V _{B3}	출마크 잔기
11	L, V; 주로 L	L, M, S, V, W; 바람직하게는 L
37	V, I, F; 대체적으로 V	F ⁽¹⁾ , Y, H, I, L 또는 V, 바람직하게는 F ⁽¹⁾ 또는 Y
44 ⁽⁸⁾	G	G ⁽²⁾ , E ⁽³⁾ , A, D, Q, R, S, L; 바람직하게는 G ⁽²⁾ , E ⁽³⁾ 또는 Q; 가장 바람직하게는 G ⁽²⁾ 또는 E ⁽³⁾
45 ⁽⁸⁾	L	L ⁽²⁾ , R ⁽³⁾ , C, I, L, P, Q, V; 바람직하게는 L ⁽²⁾
		또는 R ⁽³⁾
47 ⁽⁸⁾	W, Y	W ⁽²⁾ , L ⁽¹⁾ 또는 F ⁽¹⁾ , A, G, I, M, R, S, V 또는 Y; 바람직하게는 W ⁽²⁾ , L ⁽¹⁾ , F ⁽¹⁾ 또는 R
83	R 또는 K; 대체적으로 R	R, K ⁽⁵⁾ , N, E ⁽⁵⁾ , G, I, M, Q 또는 T; 바람직하게는 K 또는 R; 가장 바람직하게는 K
84	A, T, D; 주로 A	P ⁽⁵⁾ , A, L, R, S, T, D, V; 바람직하게는 P
103	W	W ⁽⁴⁾ , P ⁽⁶⁾ , R ⁽⁶⁾ , S; 바람직하게는 W
104	G	G 또는 D; 바람직하게는 G
108	L, M 또는 T; 주로 L	Q, L ⁽⁷⁾ 또는 R; 바람직하게는 Q 또는 L ⁽⁷⁾

주:

- (1) 배제적이지는 않지만, 특히, 43~46번 위치의 KERE 또는 KQRE와의 조합으로.
- (2) 대체적으로 44~47번 위치의 GLEW로서.
- (3) 대체적으로 43~46번 위치의 KERE 또는 KQRE로서, 예를 들어 43~47번 위치의 KEREL, KEREF, KOREL, KQREF 또는 KEREG로서. 대안으로, TERE(예를 들어 TEREL), KECE(예를 들어 KECEL 또는 KECER), RERE(예를 들어 REREG), QECE(예를 들어 QEREG), KGRC(예를 들어 KGREG), KDRG(예를 들어 KDRG)와 같은 서열도 가능함. 가능하긴 하지만 멀 바람직한 다른 몇몇 서열로는 예를 들어 DECKL 및 NVCEL을 포함함.
- (4) 44~47번 위치의 GLEW와 43~46번 위치의 KERE 또는 KQRE 둘 다를 가짐.
- (5) 종종, 자연 발생 VHH 도메인의 83~84번 위치의 KP 또는 EP로서.
- (6) 배제적이지는 않지만, 특히, 44~47번 위치의 GLEW와의 조합으로.
- (7) 단, 44~47번 위치가 GLEW일 경우, 108번 위치는 항상 103번 위치에 W를 또한 포함하는 (비인간화) VHH 서열의 Q임.
- (8) GLEW 군은 또한 44~47번 위치의 GLEW 유사 서열, 예를 들어 GVEW, EPEW, GLER, DQEWE, DLEW, GIEW, ELEW, GPEW, EWLP, GPER, GLER 및 ELEW를 포함함.

[0742]

[0743]

[표 A-4]

	11	37	44	45	47	83	84	103	104	108
<i>DP47 (27)</i>	<i>M</i>	<i>V</i>	<i>G</i>	<i>L</i>	<i>W</i>	<i>R</i>	<i>A</i>	<i>W</i>	<i>G</i>	<i>L</i>
"KERE" TM	L	F	E	R	L	K	P	W	G	Q
	L	F	E	R	F	E	P	W	G	Q
	L	F	E	R	F	K	P	W	G	Q
	L	Y	Q	R	L	K	P	W	G	Q
	L	F	L	R	V	K	P	Q	G	Q
	L	F	Q	R	L	K	P	W	G	Q
	L	F	E	R	F	K	P	W	G	Q
	L	V	G	L	W	K	S	W	G	Q
"GLEW" TM	M	V	G	L	W	K	P	R	G	Q

자연 발생 나노바디 내 훌마크 잔기의 바람직하지만 비제한적인 몇몇 조합
(이들 조합의 인건화에 대해서는, 명세서를 참조한다.)

[0744]

[0745]

나노바디에서, 훌마크 잔기 이외의 다른 임의의 위치에서의 아미노산 잔기는 각각 자연 발생 V_{HH} 도메인의 상응하는 위치(카밧 번호매김에 따라서)에서 자연 발생된 임의의 아미노산 잔기일 수 있다.

[0746]

이러한 아미노산 잔기는 당업자에게 분명할 것이다. 표 A-5 내지 A-8은 자연 발생 V_{HH} 도메인의 FR1, FR2, FR3 및 FR4의 각각의 위치(카밧 번호매김에 따라서)에 존재할 수 있는 몇몇 비제한적 잔기를 언급한다. 각각의 위치에 대해, 자연 발생 V_{HH} 도메인의 각각의 위치에서 가장 빈번하게 발생한 아미노산 잔기(이는 나노바디의 상기 위치에서 가장 바람직한 아미노산이다)는 볼드체로 지시되고; 각각의 위치에 대한 다른 바람직한 아미노산 잔기는 밑줄쳐져 있다(주: 자연 발생 V_{HH} 도메인의 위치 26 내지 30에서 발견되는 아미노산 잔기의 수는 이들 위치에서의 잔기가 이미 CDR1의 일부를 형성한다는 문헌[Chothia, 이하 상기와 동일함]에 의한 번호매김의 기초가 되는 가설을 지지한다).

[0747]

표 A-5 내지 A-8에서는, 인간 V_{H3} 도메인의 각각의 위치에 존재할 수 있는 비제한적인 몇몇 잔기가 또한 언급되어 있다. 다시, 이러한 위치에 대해, 자연 발생 인간 V_{H3} 도메인의 각각의 위치에서 가장 빈번히 발생되는 아미노산 잔기는 볼드체로 지시되고; 다른 바람직한 아미노산 잔기는 밑줄쳐 있다.

[0748]

단지 참조하기 위해, 표 A-5 내지 A-8은 또한 1118개 V_{HH} 서열의 대표적인 샘플에 대한 각각의 아미노산 위치에서의 V_{HH} 엔트로피(entropy) (" V_{HH} Ent.") 및 V_{HH} 변이성(variability) (" V_{HH} Var.")에 관한 데이터를 갖고 있다 (문헌[David Lutje Hulsing and Prof. Theo Verrrips of Utrecht University]에 의해 친절히 제공되는 데이터). V_{HH} 엔트로피 및 V_{HH} 변이성에 대한 값은 분석된 1118개 V_{HH} 서열들 사이의 아미노산 잔기의 변이성 및 보존도에 대한 측정값을 제공하고: 낮은 값(즉, <1, 예컨대 < 0.5)은 아미노산 잔기가 V_{HH} 서열 사이에서 매우 보존적임 (즉, 변이성이 거의 없음)을 지시한다. 예를 들면, 위치 8에서의 G 및 위치 9에서의 G는 각각 0.1 및 0의 V_{HH} 엔트로피에 대한 값을 갖고, 이는 이들 잔기가 매우 보존적이고 거의 변이성이 없음(분석된 모든 1118개 서열에서

위치 9가 G인 경우)을 의미하는 반면, CDR의 일부를 형성하는 잔기의 경우 일반적으로 1.5 이상의 값이 발견된다(데이터는 제시되지 않음). (비록 본 발명이 임의의 구체적인 가설 또는 설명에 제한되지 않고, 상기 언급된 바와 같이 본원에 카밧에 따른 번호 매김이 사용되지만) (1) 표 A-5 내지 A-8의 제2 단락에 열거된 아미노산 잔기는 마지막 두 단락에 지칭된 V_{HH} 엔트로피 및 V_{HH} 변이성을 결정하기 위해 분석된 1118개 V_{HH} 서열에 비하여 더 큰 샘플에 기초하고; (2) 아래에 제시된 데이터는 위치 27 내지 30에서의 아미노산 잔기 및 또한 위치 93 및 94에서의 아미노산 잔기가 이미 CDR의 일부를 형성한다는 가설을 지지함을 주지해야 한다. 서열 엔트로피, 서열 변이성 및 이를 결정하는 방법론에 대한 일반적 설명을 위해, 문헌[Oliveira et al., PROTEINS: Structure, Function and Genetics, 52: 544-552 (2003)]을 참조한다.

[0749] [표 A-5a]

FR1의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (주석에 대해서는, 표 A-3의 주석을 참조)

위치	아미노산 잔기(들)	V_{HH} Ent.	V_{HH} Var.
	인간 V_{H3}	카멜리드 V_{HH} 's	
1	E, Q	Q, A, E	- -
2	V	V	0.2 1
3	Q	Q, K	0.3 2
4	L	L	0.1 1
5	V, L	Q, E, L, V	0.8 3
6	E	E, D, Q, A	0.8 4
7	S, T	S, F	0.3 2
8	G, R	G	0.1 1
9	G	G	0 1
10	G, V	G, D, R	0.3 2
11	▲마크 잔기 L, M, S, V, W; 바람직하게는 L		0.8 2
12	V, I	V, A	0.2 2
13	Q, K, R	Q, E, K, P, R	0.4 4
14	P	A, Q, A, G, P, S, T, V	1 5
15	G	G	0 1
16	G, R	G, A, E, D	0.4 3
17	S	S, E	0.5 2
18	L	L, V	0.1 1
19	R, K	R, K, L, N, S, T	0.6 4
20	L	L, E, I, V	0.5 4
21	S	S, A, F, T	0.2 3
22	C	C	0 1
23	A, T	A, D, E, P, S, T, V	1.3 5
24	A	A, I, L, S, T, V	1 6

[0750]

[표 A-5b]

FR1의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (계속)

위치	아미노산 잔기(들)	V_{HH} Ent.	V_{HH} Var.
	인간 V_{H3}	카멜리드 V_{HH} 's	
25	S	S, A, F, P, T	0.5 5
26	G	G, A, D, E, R, S, T, V	0.7 7
27	F	S, F, R, L, P, G, N,	2.3 13
28	T	N, T, E, D, S, I, R, A, G, R, F, Y	1.7 11
29	F, V	F, L, D, S, I, G, V, A	1.9 11
30	S, D, G	N, S, E, G, A, D, M, T	1.8 11

[0752]

[0753]

[표 A-6]

FR2의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (주석에 대해서는, 표 A-3의 주석을 참조)

위치	아미노산 잔기(들)		V _{HH} Ent.	V _{HH} Var.
	인간 V _{H3}	카멜리드 V _{HH} 's		
36	W	W	0.1	1
37	클마크 잔기 F⁽¹⁾, H, I, L, Y 또는 V, 바람직하게는 F⁽¹⁾ 또는 Y		1.1	6
38	R	R	0.2	1
39	Q	Q, H, P, R	0.3	2
40	A	A, F, G, L, P, T, V	0.9	7
41	P, S, T	P, A, L, S	0.4	3
42	G	G, E	0.2	2
43	K	K, D, E, N, Q, R, T, V	0.7	6
44	클마크 잔기 G⁽²⁾, E⁽³⁾, A, D, Q, R, S, L; 바람직하게는 G⁽²⁾, E⁽³⁾ 또는 Q; 가장 바람직하게는 G⁽²⁾ 또는 E⁽³⁾		1.3	5
45	클마크 잔기 L⁽²⁾, R⁽³⁾, C, I, L, P, Q, V; 바람직하게는 L⁽²⁾ 또는 R⁽³⁾		0.6	4
46	E, V	E, D, K, Q, V	0.4	2
47	클마크 잔기 W⁽²⁾, L⁽¹⁾ 또는 F⁽¹⁾, A, G, I, M, R, S, V 또는 Y; 바람직하게는 W⁽²⁾, L⁽¹⁾, F⁽¹⁾ 또는 R		1.9	9
48	V	V, I, L	0.4	3
49	S, Δ, G	A, S, G, T, V	0.8	3

[0754]

[0755]

[표 A-7a]

FR3의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (주석에 대해서는, 표 A-3의 주석을 참조)

위치	아미노산 잔기(들)	카멜리드 V_{HH} 's	V_{HH}	V_{HH}
			Ent.	Var.
66	R	R	0.1	1
67	F	F, L, V	0.1	1
68	T	T, A, N, S	0.5	4
69	I	I, L, M, V	0.4	4
70	S	S, A, F, T	0.3	4
71	R	R, G, H, I, L, K, Q, S, T, W	1.2	8
72	D, E	D, E, G, N, V	0.5	4
73	N, D, G	N, A, D, F, I, K, L, R, S, T, V, Y	1.2	9
74	A, S	A, D, G, N, P, S, T, V	1	7
75	K	K, A, E, K, L, N, Q, R	0.9	6
76	N, S	N, D, K, R, S, T, Y	0.9	6
77	S, T, I	T, A, E, I, M, P, S	0.8	5
78	L, A	V, L, A, F, G, I, M	1.2	5
79	Y, H	Y, A, D, F, H, N, S, T	1	7
80	L	L, F, V	0.1	1
81	Q	Q, E, I, L, R, T	0.6	5
82	M	M, I, L, V	0.2	2
82a	N, G	N, D, G, H, S, T	0.8	4
82b	S	S, N, D, G, R, T	1	6
82c	L	L, P, V	0.1	2
83	홀마크 잔기 R, K ⁽⁵⁾ , N, E ⁽⁵⁾ , G, I, M, Q 또는 T; 바람직하게는 K 또는 R; 가장 바람직하게는 K		0.9	7
84	홀마크 잔기 P ⁽⁵⁾ , A, D, L, R, S, T, V; 바람직하게는 P		0.7	6
85	E, G	E, D, G, Q	0.5	3
86	D	D	0	1
87	T, M	T, A, S	0.2	3

[0756]

[0757]

[표 A-7b]

FR3의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (계속)

위치	아미노산 잔기(들)	카멜리드 V_{HH} 's	V_{HH}	V_{HH}
			Ent.	Var.
88	A	A, G, S	0.3	2
89	V, L	V, A, D, I, L, M, N, R, T	1.4	6
90	Y	Y, F	0	1
91	Y, H	Y, D, F, H, L, S, T, V	0.6	4
92	C	C	0	1
93	A, K, T	A, N, G, H, K, N, R, S, T, V, Y	1.4	10
94	K, R, T	A, V, C, F, G, I, K, L, R, S or T	1.6	9

[0758]

[0759]

[표 A-8]

FR4의 아미노산 잔기의 비제한적인 예 (주석에 대해서는, 표 A-3의 주석을 참조)

위치	아미노산 잔기(들)		V _{HH}	V _{HH} Var.
	인간 V _{H3}	카멜리드 V _{HH} 's	Ent.	
103	홀마크 잔기 W ⁽⁴⁾ , P ⁽⁶⁾ , R ⁽⁶⁾ , S; 바람직하게는 W		0.4	2
104	홀마크 잔기 G 또는 D; 바람직하게는 G		0.1	1
105	Q, R	Q, E, K, P, R	0.6	4
106	G	G	0.1	1
107	T	T, A, I	0.3	2
108	홀마크 잔기 Q, L ⁽⁷⁾ 또는 R; 바람직하게는 Q 또는 L ⁽⁷⁾		0.4	3
109	V	V	0.1	1
110	T	T, I, A	0.2	1
111	V	V, A, I	0.3	2
112	S	S, F	0.3	1
113	S	S, A, L, P, T	0.4	3

[0760]

[0761] 따라서, 바람직하지만 비제한적인 또 다른 양태에서, 본 발명의 나노바디는 하기 (일반) 구조식의 아미노산 서열로서 정의될 수 있다:

[0762]

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0763]

상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0764]

i) 카밧 번호매김에 따른 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108에서의 하나 이상의 아미노산 잔기는 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택되고;

[0765]

ii) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 더 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0766]

상기 나노바디는 예를 들면 V_{HH} 서열이거나 인간화된 나노바디일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_{HH} 서열인 경우, 이들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 임의적으로는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적합하게 인간화될 수 있다.

[0767]

특히, 본 발명의 나노바디는 하기 (일반) 구조식의 아미노산 서열일 수 있다:

[0768]

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0769]

상기 식에서, FR1 내지 FR4는 각각 골격 영역 1 내지 4를 지칭하고, CDR1 내지 CDR3은 각각 상보성 결정 영역 1 내지 3을 지칭하고, 여기서

[0770]

i) (바람직하게는) 카밧 번호매김에 따른 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108에서의 하나 이상의 아미노산 잔기는 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택되고(V_{HH} 서열은 하나 이상의 홀마크 잔기를 포함할 것이고; 부분적으로 인간화된 나노바디는 대체적으로 바람직하게는, [여전히] 하나 이상의 홀마크 잔기를 포함하고[다만, 본 발명에 따라 적합한 경우, 모든 홀마크 잔기(하나 이상의 나머지 아미노산 잔기가 아님)가 인간화되어진 부분적으로 인간화된 나노바디를 제공함이 본 발명의 범주내에 포함된다]; 전체적으로 인간화된 나노바디에서, 본 발명에 따라 적합한 경우, 홀마크 잔기의 위치에서의 모든 아미노산 잔기는 인간 V_{H3} 서열에서 발생되는 아미노산 잔기일 것임을 알아야 한다. 이러한 V_{HH} 서열, 예컨대 적어도 하나의 홀마크 잔기를 갖는 부분적으로 인간화된 나노바디, 홀마크 잔기가 없는 부분적으로 인간화된 나노바디, 및 전체적으로 인간화된 나노바디 모두가 본 발명의 양태를 형성함은 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 분명할 것이다.)

[0771]

ii) 상기 아미노산 서열은 서열 번호 1 내지 22의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖고, 여기서 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해, CDR 서열을 형성하는 아미노산 잔기(서열 번호 1 내지 22의 서열에서 X로 지시됨)는 무시되고;

[0772] iii) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0773] 상기 나노바디는 예를 들면 V_H 서열이거나 인간화된 나노바디일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_H 서열인 경우, 이들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 다시 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 추가로 적합하게 인간화될 수 있다.

[0774]

[표 A-9a]

KERE, GLEW 및 P,R,S 103 군의 나노바디에 대한 대표적인 아미노산 서열. CDR은 XXXX로 표시된다.		
KERE 서열 번호 1	서열 번호 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGIPFSXXXXWFRQAPGKQRDSVAXX XXXXRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYRCYFXXXXWGQGTQVT SS
KERE 서열 번호 2	서열 번호 2	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCVGSGRTFSXXXXWFR LAPGKERE FVAX XXXXRFTISRTDASNRGYLMNNLTPE DTA VYYCAAXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 3	서열 번호 3	AVQLVDSGGGLVQAGDSLKLSCALTGGAFXXXXWFRQTPGREREFVAX XXXXRFTISRDNAKNM VYLRMNSLIPEDA AVYSCAAXXXXWGQGTQVT SS
KERE 서열 번호 4	서열 번호 4	QVQLVESGGGLVEAGGSLRLSCTASESPFRXXXXWFRQTSGQEREFVAX XXXXRFTISRDDAKNTVWLHGSTLKPEDTA VYYCAAXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 5	서열 번호 5	AVQLVESGGGLVQGGGSLRLACAASERIFDXXXXWYRQGP GNERELVAX XXXXRFTISMDYTKQT VYLHMNSLRPEDTGLYYCKIXXXXWGQGTQVT SS
KERE 서열 번호 6	서열 번호 6	DVKFVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGFNFXXXXWFRQAPGKERE EVAX XXXXRFTISSEKDKN SYLQMNSLKPEDTAL YICAGXXXXWGR GTQVT SS
KERE 서열 번호 7	서열 번호 7	QVRLAESGGGLVQSGGSLRLSCVASG STYXXXXWYRQYPGKQR ALVAX XXXXRFTIARDSTKDTFC LQMNNLKPEDTA VYYCYAXXXXWGQGTQVT

[0775]

[표 A-9b]

		VSS
KERE 서열 번호 8	서열 번호 8	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTSDXXXXWFRQAPGKPREGVSX XXXXRFTISTDNAKNTVHLLMN RVNAEDTAL YYCAVXXXXWGRGTRVT VSS
KERE 서열 번호 9	서열 번호 9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCQASGDISTXXXXWYRQVPGKLREFVAX XXXXRFTISGDNAKRAIYLQMNLKPDDTA VYYCNRXXXWGQGTQVT VSP
KERE 서열 번호 10	서열 번호 10	QVPV VESGGGLVQAGDSLRLFC AVPSFTSTXXXXWFRQAPGKERE FVAX XXXXRFTISRNATKNTL TLRMDSLKPEDTA VYYCAAXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 11	서열 번호 11	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLFC TVSGGTASXXXXWFRQAPGEKREFVAX XXXXRFTIARENAGNM VYLMQ MN NLKPDDTAL YTCAAXXXXWGQGTQVT VSS

[0777]

[0778]

[표 A-9c]

KERE 서열 번호 12	서열 번호 12	AVQLVESGGDSVQPGDSQTLSCAASGRTNSXXXXWFRQAPGKERVFLAX XXXXRFTISRDSAKNMMYLQMNNLKPQDTAVYYCAAXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 13	서열 번호 13	AVQLVESGGGLVQAGGSRLSCVVSGLTSSXXXXWFRQTPWQERDFVAX XXXXRFTISRDNYKDTVLLEMNFLKPEDTAIYYCAAXXXXWGQGTQVT SS
KERE 서열 번호 14	서열 번호 14	AVQLVESGGGLVQAGASRLSCATSTRTLXXXXWFRQAPGRDREFVAX XXXXRFTVSRDSAENTVALQMNSLKPEDTAVYYCAAXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 15	서열 번호 15	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTVSRLTAHXXXXWFRQAPGKEREAVSX XXXXRFTISRDYAGNTAFLQMDSLKPEDTGYYCATXXXXWGQGTQVT VSS
KERE 서열 번호 16	서열 번호 16	EVQLVESGGELVQAGGSKLKSCTASGRNFVXXXXWFRRAPGKEREVFVAX XXXXRFTVSRDNGKNTAYLRMNSLKPEDTADYYCAVXXXXLGSQGTQVT VSS
GLEW 서열 번호 1	서열 번호 17	AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSXXXXWVRQAPGKVLEWVSX XXXXRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCVXXXXGSQGTQVT SS
GLEW 서열 번호 2	서열 번호 18	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVCVSSGCTXXXXWVRQAPGKAEEWVS XXXXRFKISRDNAKKTLYLQMNSLGPEDTAMYYCQRXXXXRGQGTQVT VSS

[0779]

[0780]

[표 A-9d]

GLEW 서열 번호 3	서열 번호 19	EVQLVESGGGLALPGGSLTLSCVFSGSTFSXXXXWVRHTPGKAEEWVSX XXXXRFTISRDNAKNTLYLEMNSLSPEDTAMYYCGRXXXXRSKGIQVTVS S
P,R,S 103 서열 번호 1	서열 번호 20	AVQLVESGGGLVQAGGSRLSCAASGRTFSXXXXWFRQAPGKEREVFVAX XXXXRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAXXXXRGQGTQVT VSS
P,R,S 103 서열 번호 2	서열 번호 21	DVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFSFDXXXXWLRQTPGKGLEWVGX XXXXRFTISRDNAKNMLYHLNNNLKSEDTAVYYCRRXXXXLGQGTQVT SS
P,R,S 103 서열 번호 3	서열 번호 22	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVCVSSGCTXXXXWVRQAPGKAEEWVS XXXXRFKISRDNAKKTLYLQMNSLGPEDTAMYYCQRXXXXRGQGTQVT VSS

[0781]

[0782]

특히, KERE 군의 본 발명의 나노바디는 하기 (일반) 구조를 가지는 아미노산 서열일 수 있다:

[0783]

FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4

[0784]

여기서,

[0785]

i) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 (본원에 정의된 바와 같은) 하전된 아미노산 또는 시스테인 잔기이고, 위치 44는 바람직하게는 E이고;

[0786]

ii) FR1은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0787]

[표 A-10]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열

KERE FW1 서열 번호 1	서열 번호 23	QVQRVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTSS
KERE FW1 서열 번호 2	서열 번호 24	QVQLVESGGGLVQTGDSLSLSCASGRTFS
KERE FW1 서열 번호 3	서열 번호 25	QVKLEESGGGLVQAGDSLRLSCAATGRAFG
KERE FW1 서열 번호 4	서열 번호 26	AVQLVESGGGLVQPGESLGLSCVASGRDFV
KERE FW1 서열 번호 5	서열 번호 27	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCEVLGRTAG
KERE FW1 서열 번호 6	서열 번호 28	QVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASETILS
KERE FW1 서열 번호 7	서열 번호 29	QVQLVESGGGTVPQGGSLNLSCVASGNTFN
KERE FW1 서열 번호 8	서열 번호 30	EVQLVESGGGLAQPGGSLQLSCAPGFTLD
KERE FW1 서열 번호 9	서열 번호 31	AQELEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFN

[0788]

iii) FR2는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0790]

[표 A-11]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW2 서열

KERE FW2 서열 번호 1	서열 번호 41	WFRQAPGKEREFVA
KERE FW2 서열 번호 2	서열 번호 42	WFRQTPGREREFVA
KERE FW2 서열 번호 3	서열 번호 43	WYRQAPGKQREMVVA
KERE FW2 서열 번호 4	서열 번호 44	WYRQGPGKQRELVA
KERE FW2 서열 번호 5	서열 번호 45	WIRQAPGKEREGVS
KERE FW2 서열 번호 6	서열 번호 46	WFREAPGKEREGIS
KERE FW2 서열 번호 7	서열 번호 47	WYRQAPGKERDLVA
KERE FW2 서열 번호 8	서열 번호 48	WFRQAPGKQREEVS
KERE FW2 서열 번호 9	서열 번호 49	WFRQPPGKVREFVG

[0791]

iv) FR3은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0793]

[표 A-12]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW3 서열

KERE FW3 서열 번호 1	서열 번호 50	RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYRCYF
KERE FW3 서열 번호 2	서열 번호 51	RFAISRDNNKNTGYLQMNSLEPEDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 3	서열 번호 52	RFTVARNNAKNTVNLEMNSLKPEDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 4	서열 번호 53	RFTISRDIAKNTVDLLMNNLEPEDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 5	서열 번호 54	RLTISRDNAVDTMYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 6	서열 번호 55	RFTISRDNAKNTVYLQMDNVKPEDTAIYYCAA
KERE FW3 서열 번호 7	서열 번호 56	RFTISKDGSKNTVYLQMNTSLKPEDTAVYYCAT
KERE FW3 서열 번호 8	서열 번호 57	RFTISRDSAKNMMYLMQNNLKPQDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 9	서열 번호 58	RFTISRENDKSTVYLQLNSLKPEDTAVYYCAA
KERE FW3 서열 번호 10	서열 번호 59	RFTISRDYAGNTAYLQMNSLKPEDTGVYYYCAT

[0794]

v) FR4는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0796]

[표 A-13]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW4 서열		
KERE FW4 서열 번호 1	서열 번호 60	WGQGTQVTVSS
KERE FW4 서열 번호 2	서열 번호 61	WGKGTLVTVSS
KERE FW4 서열 번호 3	서열 번호 62	RGQGTRVTVSS
KERE FW4 서열 번호 4	서열 번호 63	WGLGTQVTIIS

[0797]

[0798] vi) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0799]

상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 잔기들 중 하나 이상은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{HH} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).

[0800]

또한, 상기 나노바디는 예를 들면 V_{HH} 서열 또는 인간화된 나노바디일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_{HH} 서열인 경우, 이들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 임의적으로는 다시 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적합하게 인간화될 수 있다.

[0801]

골격 1에 관하여, 상기 개략된 아미노산 서열이 뉴클레오티드 서열의 발현에 의해 생성된 경우, 제1의 4개의 아미노산 서열(즉, 카밧 번호매김에 따른 아미노산 잔기 1 내지 4)은 종종 상기 핵산을 생성하기 위해 사용되는 프라이머(들)에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해, 제1의 4개의 아미노산 잔기는 바람직하게는 무시된다.

[0802]

또한, 골격 1에 관하여, 아미노산 위치 27 내지 30은 카밧 번호매김에 따라 골격 영역의 일부인(CDR이 아님) 것으로 고려되고, 1000개 초과의 V_{HH} 서열의 데이터베이스를 분석함으로써, 위치 27 내지 30이 위치 1 내지 26에서의 변이성에 비하여 훨씬 더 큰 변이성을 가지는 것(V_{HH} 엔트로피 및 V_{HH} 변이성으로 표현됨 - 표 A-5 내지 A-8 참조)으로 밝혀졌다. 이로 인하여, 아미노산 동일성의 정도를 결정하기 위해, 위치 27 내지 30에서의 아미노산 잔기는 바람직하게는 또한 무시된다.

[0803]

이러한 점에서, KERE 부류의 나노바디는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 차단되는 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열일 수 있고, 여기서

[0804]

i) 카밧 번호매김에 따른 위치 45에서의 아미노산 잔기는 (본원에 정의된 바와 같은) 하전된 아미노산, 또는 시스테인 잔기이고, 위치 44는 바람직하게는 E이고;

[0805]

ii) FR1은 카밧 번호매김에 따른 위치 5 내지 26 상에서 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0806]

[표 A-14]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열(아미노산 잔기 5 내지 26)		
KERE FW1 서열 번호 10	서열 번호 32	VESGGGLVQPGGSLRLSCAASG
KERE FW1 서열 번호 11	서열 번호 33	VDSGGGLVQAGDSLKLSCALTG
KERE FW1 서열 번호 12	서열 번호 34	VDSGGGLVQAGDSLRLSCAASG
KERE FW1 서열 번호 13	서열 번호 35	VDSGGGLVEAGGSLRLSCQVSE
KERE FW1 서열 번호 14	서열 번호 36	QDSGGGSVQAGGSLKLSCAASG
KERE FW1 서열 번호 15	서열 번호 37	VQSGGRLVQAGDSLRLSCAASE
KERE FW1 서열 번호 16	서열 번호 38	VESGGTQLVQSGDSLKLSCASST
KERE FW1 서열 번호 17	서열 번호 39	MESGGDSVQSGGSLTLSCVASG
KERE FW1 서열 번호 18	서열 번호 40	QASGGGLVQAGGSLRLSCSASV

[0807]

iii) FR2, FR3 및 FR4는 KERE-부류의 나노바디의 FR2, FR3 및 FR4에 대해 본원에 언급된 바와 같고;

[0809]

iv) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 더욱 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0810]

상기 나노바디는 예를 들면 V_{HH} 서열 또는 인간화된 항체일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_{HH} 서열인 경우, 이

들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 상기 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 임의적으로는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적합하게 인간화될 수 있다.

[0811] GLEW 부류의 나노바디는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 차단되는 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열일 수 있고, 여기서

i) 바람직하게, GLEW-부류의 나노바디가 비인간화된 나노바디인 경우, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고;

[0813] ii) FR1은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0814] [표 A-15]

GLEW-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열

GLEW FW1 서열 번호 1	서열 번호 64	QVQLVESGGGLVQPQGGSLRLSCAASGFTFS
GLEW FW1 서열 번호 2	서열 번호 65	EVHLVESGGGLVRPGGSLRLSCAAGFIFK
GLEW FW1 서열 번호 3	서열 번호 66	QVKLEESGGGLAQPGGSLRLSCVASGFTFS
GLEW FW1 서열 번호 4	서열 번호 67	EVQLVESGGGLVQPQGGSLRLSCCVSSGCT
GLEW FW1 서열 번호 5	서열 번호 68	EVQLVESGGGLALPGGSLTLSCVFSGSTFS

[0815]

iii) FR2는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0817] [표 A-16]

GLEW-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW2 서열

GLEW FW2 서열 번호 1	서열 번호 72	WVRQAPGVLEWVS
GLEW FW2 서열 번호 2	서열 번호 73	WVRRPPGKGLEWVS
GLEW FW2 서열 번호 3	서열 번호 74	WVRQAPGMGLEWVS
GLEW FW2 서열 번호 4	서열 번호 75	WVRQAPGKEPEWVS
GLEW FW2 서열 번호 5	서열 번호 76	WVRQAPGKDQEWEVS
GLEW FW2 서열 번호 6	서열 번호 77	WVRQAPGKAEEWVS
GLEW FW2 서열 번호 7	서열 번호 78	WVRQAPGKGLEWVA
GLEW FW2 서열 번호 8	서열 번호 79	WVRQAPGRATEWVS

[0818]

iv) FR3은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0820] [표 A-17]

GLEW-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW3 서열

GLEW FW3 서열 번호 1	서열 번호 80	RFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCVK
GLEW FW3 서열 번호 2	서열 번호 81	RFTISRDNAKNTLYLQMDSLIPEDTALYYCAR
GLEW FW3 서열 번호 3	서열 번호 82	RFTSSRDNAKSTLYLQMNDLKPEDTALYYCAR
GLEW FW3 서열 번호 4	서열 번호 83	RFIISRDNAKNTLYLQMNSLGPEDTAMYYCQR
GLEW FW3 서열 번호 5	서열 번호 84	RFTASRDNAKNTLYLQMNSLKSEDTARYYCAR
GLEW FW3 서열 번호 6	서열 번호 85	RFTISRDNAKNTLYLQMDDLQSEDTAMYYCGR

[0821]

v) FR4는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0823] [표 A-18]

GLEW-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW4 서열

GLEW FW4 서열 번호 1	서열 번호 86	GSQGTQVTVSS
GLEW FW4 서열 번호 2	서열 번호 87	LRGGTQVTVSS
GLEW FW4 서열 번호 3	서열 번호 88	RGQGTQTVSS
GLEW FW4 서열 번호 4	서열 번호 89	RSRGIQVTVSS
GLEW FW4 서열 번호 5	서열 번호 90	WGKGTQVTVSS
GLEW FW4 서열 번호 6	서열 번호 91	WGQGTQVTVSS

[0824]

- [0825] vi) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.
- [0826] 상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 잔기들 중 하나 이상은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{III} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).
- [0827] 골격 1에 관하여, 다시 아미노산 동일성을 결정하기 위해 위치 1 내지 4 및 27 내지 30 상의 아미노산 잔기는 바람직하게는 무시됨은 당업자에게 명백할 것이다.
- [0828] 이러한 점에서, GLEW 부류의 나노바디는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 차단되는 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열일 수 있고, 여기서
- i) 바람직하게, GLEW-부류의 나노바디가 비인간화된 나노바디인 경우, 위치 108에서의 아미노산 잔기는 Q이고;
- [0830] ii) FR1은 카밧 번호매김에 따른 위치 5 내지 26 상에서 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0831] [표 A-19]

KERE-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열(아미노산 잔기 5 내지 26)

GLEW FW1 서열 번호 6	서열 번호 69	VESGGGLVQPGGSLRLSCAASG
GLEW FW1 서열 번호 7	서열 번호 70	EESGGGLAQPGGSLRLSCVASG
GLEW FW1 서열 번호 8	서열 번호 71	VESGGGLALPGGSLTLSCVFSG

- [0832]
- [0833] iii) FR2, FR3 및 FR4는 GLEW-부류의 나노바디의 FR2, FR3 및 FR4에 대해 언급된 바와 같고;
- [0834] iv) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.
- [0835] 상기 나노바디는 예를 들면 V_{III} 서열 또는 인간화된 항체일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_{III} 서열인 경우, 이들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 상기 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 임의적으로는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적합하게 인간화될 수 있다. 상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 잔기들 중 하나 이상은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{III} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).
- [0836] P, R, S 103 부류의 나노바디는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 차단되는 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열일 수 있고, 여기서
- i) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W와 상이하고;
- [0838] ii) 바람직하게는 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 또는 S이고, 보다 바람직하게는 R이고;
- [0839] iii) FR1은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0840] [표 A-20]

P,R,S 103-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열

P,R,S 103 FW1 서열 번호 1	서열 번호 92	AVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFS
P,R,S 103 FW1 서열 번호 2	서열 번호 93	QVQLQESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFDFG
P,R,S 103 FW1 서열 번호 3	서열 번호 94	EVHLVESGGGLVRPGGSLRLSCAAGFIFK
P,R,S 103 FW1 서열 번호 4	서열 번호 95	QVQLAESGGGLVQPGGSLKLSCAASRTIVS
P,R,S 103 FW1 서열 번호 5	서열 번호 96	QEHLVESGGGLVDIGGSLRLSCAASERIFS
P,R,S 103 FW1 서열 번호 6	서열 번호 97	QVKLEESGGGLAQPGGSLRLSCVASGFTFS
P,R,S 103 FW1 서열 번호 7	서열 번호 98	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVCVSSGCT
P,R,S 103 FW1 서열 번호 8	서열 번호 99	EVQLVESGGGLALPGGSLTLSCVFSGSTFS

[0841]

[0842] iv) FR2는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[표 A-21]

P,R,S 103-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW2 서열

P,R,S 103 FW2 서열 번호 1	서열 번호 102	WFRQAPGKEREVFA
P,R,S 103 FW2 서열 번호 2	서열 번호 103	WVRQAPGKVLEWVS
P,R,S 103 FW2 서열 번호 3	서열 번호 104	WVRRPPGKGLEWVS
P,R,S 103 FW2 서열 번호 4	서열 번호 105	WIRQAPGKEREVGVS
P,R,S 103 FW2 서열 번호 5	서열 번호 106	WVRQYPGKEPEWVS
P,R,S 103 FW2 서열 번호 6	서열 번호 107	WFRQPPGKEHEFVA
P,R,S 103 FW2 서열 번호 7	서열 번호 108	WYRQAPGKRTELVA
P,R,S 103 FW2 서열 번호 8	서열 번호 109	WLRQAPGQGLEWVS
P,R,S 103 FW2 서열 번호 9	서열 번호 110	WLRQTPGKGLEWVG
P,R,S 103 FW2 서열 번호 10	서열 번호 111	WVRQAPGKAEEFVS

[0844]

v) FR3은 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[표 A-22]

P,R,S 103-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW3 서열

P,R,S 103 FW3 서열 번호 1	서열 번호 112	RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA
P,R,S 103 FW3 서열 번호 2	서열 번호 113	RFTISRDNARNTLYLQMDSLIPEDTALYYCAR
P,R,S 103 FW3 서열 번호 3	서열 번호 114	RFTISRDNAKNEMYLQMNNLKTEDTGVYWCAGA
P,R,S 103 FW3 서열 번호 4	서열 번호 115	RFTISSLDSNRNMIYLQMNNLKPEDTAVYYCAA
P,R,S 103 FW3 서열 번호 5	서열 번호 116	RFTISRDNAKNMLYLHLNNNLKSEDTAVYYCRR
P,R,S 103 FW3 서열 번호 6	서열 번호 117	RFTISRDNAKKTVYRLRLNSLNPDPTAVYSCNL
P,R,S 103 FW3 서열 번호 7	서열 번호 118	RFKISRDNAKKTLQMNSLGPEDTAMYYCQR
P,R,S 103 FW3 서열 번호 8	서열 번호 119	RFTVSRDNGKNTAYLRMNSLKPEDTADYYCAV

[0847]

vi) FR4는 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[표 A-23]

P,R,S 103-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW4 서열

P,R,S 103 FW4 서열 번호 1	서열 번호 120	RGQGTQVTVSS
P,R,S 103 FW4 서열 번호 2	서열 번호 121	LRGGTQVTVSS
P,R,S 103 FW4 서열 번호 3	서열 번호 122	GNKGTLVTVSS
P,R,S 103 FW4 서열 번호 4	서열 번호 123	SSPGTQVTVSS
P,R,S 103 FW4 서열 번호 5	서열 번호 124	SSQGTLVTVSS
P,R,S 103 FW4 서열 번호 6	서열 번호 125	RSRGIQVTVSS

[0850]

vii) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0852]

상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 장기들 중 하나 이상은 바람직하게 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{HH} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).

[0853]

상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 장기들 중 하나 이상은 바람직하게 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{HH} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).

[0854]

골격 1에 관하여, 다시 아미노산 동일성을 결정하기 위해 위치 1 내지 4 및 27 내지 30 상의 아미노산 잔기는

바람직하게는 무시됨이 당업자에게 명백할 것이다.

[0855] 이러한 점에서, P, R, S 103 부류의 나노바디는 3개의 상보성 결정 영역/서열에 의해 차단되는 4개의 골격 영역/서열로 구성된 아미노산 서열일 수 있고, 여기서

i) 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 W와 상이하고;

[0857] ii) 바람직하게는 카밧 번호매김에 따른 위치 103에서의 아미노산 잔기는 P, R 또는 S이고, 보다 바람직하게는 R이고;

[0858] iii) FR1은, 카밧 번호매김에 따른 위치 5 내지 26 상에서 하나 이상의 하기 아미노산 서열과 80% 이상의 아미노산 동일성을 갖는 아미노산 서열이고:

[0859] [표 A-24]

P,R,S 103-군의 나노바디에 대한 대표적인 FW1 서열(아미노산 잔기 5 내지 26)		
P,R,S 103 FW1 서열 번호 9	서열 번호 100	VESGGGLVQAGGSLRLSCHAASG
P,R,S 103 FW1 서열 번호 10	서열 번호 101	AESGGGLVQPAGGSLKLSCAASR

[0860]

[0861] iv) FR2, FR3 및 FR4는 P, R, S 103-부류의 나노바디의 FR2, FR3 및 FR4에 대해 언급된 바와 같고;

[0862] v) CDR1, CDR2 및 CDR3은 본원에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 본원의 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같고, 보다 바람직하게는 본원의 보다 바람직한 양태 중 하나에 따라 정의된 바와 같다.

[0863] 상기 나노바디는 예를 들면 V_{III} 서열 또는 인간화된 항체일 수 있다. 상기 나노바디 서열이 V_{III} 서열인 경우, 이들은 본원에 추가로 기재된 바와 같이 적합하게 인간화될 수 있다. 나노바디가 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우, 이들은 임의적으로는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 적합하게 인간화될 수 있다.

[0864] 상기 나노바디에서, 추가의 홀마크 잔기들 중 하나 이상은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같다(예를 들면, 이들이 V_{III} 서열 또는 부분적으로 인간화된 나노바디인 경우).

[0865] 또 다른 바람직하나 비제한적인 양태에서, 본 발명은 CDR 서열이 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 하나 이상의 CDR 서열과 적어도 70% 아미노산 동일성, 바람직하게는 80% 이상의 아미노산 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 90% 아미노산 동일성, 예컨대 95% 아미노산 동일성 이상, 또는 심지어 본질적으로 100% 아미노산 동일성을 가지는 나노바디에 관한 것이다. 이 아미노산 동일도는 상기 나노바디와 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 서열 중 하나 이상 간의 (본원에 기재된 방식의) 아미노산 동일도를 결정함으로써 결정될 수 있고, 여기서 골격 영역을 형성하는 아미노산 잔기는 무시된다. 그러한 나노바디는 본원에 추가로 기재될 수 있다.

[0866] 본원에 전술된 바와 같이, 본 발명의 또 다른 바람직하나 비제한적인 양태는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239으로 구성된 군으로부터 또는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과, 예컨대 99% 이상의 서열 동일성(본원에 정의된 바와 같음)을 가지는 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지는 나노바디에 관한 것이다.

[0867] 또한, 상기 나노바디에서:

[0868] i) 임의의 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 가은 인간화 치환이 아닌 경우)은 바람직하게 또한 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 상응하는 아미노산 서열에 비해, 보존 아미노산 치환(본원에 정의된 바와 같음)이고/이거나;

[0869] ii) 그것의 아미노산 서열은 바람직하게 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 상응하는 아미노산 서열에 비해, 단 하나의 아미노산 치환, 또는 이와 달리 바람직하게 5개 이하, 바람직하게는 3개 이하, 더욱 바람직하게는 단 1 또는 2개의 아미노산 결실 또는 삽입을 가지고/가지거나;

[0870] iii) CDR은 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 상응하는 아미노산 서열의 CDR로부터 출발하여 친화도 성숙에 의해 유도되는 CDR일 수 있다.

[0871] 바람직하게, 본 발명의 나노바디에서 CDR 서열 및 FR 서열은, 본 발명의 나노바디(및 이를 포함하는 본 발명의

폴리펩티드)가:

[0872] - GPCR에 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(K_D)(즉, 10^5 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 바람직하게는 10^7 내지 10^{12} 리터/몰 이상, 보다 바람직하게는 10^8 내지 10^{12} 리터/몰의 회합 상수(K_A))로 결합하고/하거나;

[0873] - GPCR에 $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 바람직하게는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 예컨대 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 의 k_{on} -속도로 결합하고/하거나;

[0874] - GPCR에 1 s^{-1} ($t_{1/2} = 0.69 \text{ s}$) 내지 10^{-6} s^{-1} (다수일의 $t_{1/2}$ 에 의해 거의 비가역적 복합체를 제공함), 바람직하게는 10^{-2} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 보다 바람직하게는 10^{-3} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 예컨대 10^{-4} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 의 k_{off} -속도로 결합하도록 한다.

[0875] 바람직하게, 본 발명의 나노바디에 존재하는 CDR 서열 및 FR 서열은 본 발명의 나노바디가 GPCR에 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 결합하도록 한다.

[0876] 본 발명의 비제한적인 하나의 양태에 따라서, 나노바디는 본원에 정의된 바와 같을 수 있으나, 단 이는, 자연 발생 인간 V_H 도메인의 상응하는 골격 영역, 특히 DP-47의 상응하는 골격 영역과 비교하여, 하나 이상의 골격 영역에 적어도 (본원에 정의된 바와 같은) "하나의 아미노산 차이"를 가진다. 보다 구체적으로, 본 발명의 비제한적인 하나의 양태에 따라서, 나노바디는 본원에 정의된 바와 같을 수 있으나, 단 이는, 자연 발생 인간 V_H 도메인의 상응하는 골격 영역, 특히 DP-47의 상응하는 골격 영역과 비교하여, 하나 이상의 홀마크 잔기(위치 108, 103 및/또는 45에서의 잔기가 포함됨)에 적어도 (본원에 정의된 바와 같은) "하나의 아미노산 차이"를 가진다. 대체적으로, 나노바디는 하나 이상의 FR2 및/또는 FR4에서, 특히 FR2 및/또는 FR4중의 하나 이상의 홀마크 잔기 (다시, 위치 108, 103 및/또는 45에서의 잔기가 포함됨)에서 자연 발생 V_H 도메인과 하나 이상의 이러한 아미노산 차이를 가질 것이다.

[0877] 또한, 본 발명의 인간화된 나노바디는 본원에 정의된 바와 같지만, 단 이는, 자연 발생 V_H 도메인의 상응하는 골격 영역과 비교하여, 하나 이상의 골격 영역에 적어도 (본원에 정의된 바와 같은) "하나의 아미노산 차이"를 가진다. 보다 구체적으로, 본 발명의 비제한적인 한 양태에 따라서, 인간화된 나노바디는 본원에 정의된 바와 같을 수 있으나, 단 이는, 자연 발생 V_H 도메인의 상응하는 골격 영역과 비교하여, 하나 이상의 홀마크 잔기(위치 108, 103 및/또는 45에서의 잔기가 포함됨)에 적어도 (본원에 정의된 바와 같은) "하나의 아미노산 차이"를 가진다. 대체적으로, 인간화된 나노바디는 하나 이상의 FR2 및/또는 FR4, 특히 FR2 및/또는 FR4중의 하나 이상의 홀마크 잔기(위치 108, 103 및/또는 45에서의 잔기가 포함됨)에 자연 발생 V_H 도메인과 하나 이상의 이러한 아미노산 차이를 가질 것이다.

[0878] 본원의 개시내용으로부터 명백한 바와 같이, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 나노바디의 천연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립인자, 상동체 및 오솔로그(ortholog)(본원에 총체적으로 "유사체"로 지칭됨)를 사용함은 본 발명의 범주 내에 속한다. 따라서, 본 발명의 한 양태에 따라서, "본 발명의 나노바디"라는 용어는 또한 가장 광범위한 의미에서 그러한 유사체를 포함한다.

[0879] 일반적으로, 이러한 유사체에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 나노바디와 비교하여, 치환, 결실 및/또는 첨가된 것일 수 있다. 이러한 치환, 삽입 또는 결실은 하나 이상의 골격 영역 및/또는 하나 이상의 CDR에서 만들어질 수 있다. 이러한 치환, 삽입 또는 결실이 하나 이상의 골격 영역에서 만들어질 경우, 이들은 하나 이상의 홀마크 잔기 및/또는 골격 잔기 중의 하나 이상의 다른 위치에서 만들어질 수 있지만, 홀마크 잔기에서의 이러한 치환, 삽입 또는 결실은 (이들이 본원에 기재된 바와 같은 적합한 인간화 치환이 아닌 경우) 일반적으로 덜 바람직하다.

[0880] 비제한적 예에 의해, 치환은 예를 들면 (본원에 기재된 바와 같은) 보존적 치환일 수 있고/이거나, 아미노산 잔기는 또 다른 V_H 도메인중의 동일한 위치에서 자연 발생되는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환될 수 있지만 (이러한 치환의 비제한적인 일부 예를 위해 표 A-5 내지 A-8을 참조함), 본 발명은 일반적으로 이에 제한되지

않는다. 따라서, 본 발명의 나노바디의 특성을 개선시키거나, 적어도 본 발명의 나노바디의 원하는 특성, 또는 이들의 균형 또는 조합을 너무 많이(즉, 나노바디가 그것의 의도된 용도에 더 이상 적합하지 않을 정도로) 훼손시키지 않는 임의의 하나 이상의 치환, 결실 또는 삽입, 또는 이의 임의의 조합은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 당업자는 일반적으로 적합한 치환, 결실 또는 삽입, 또는 이의 적합한 조합을, 본원의 개시내용에 기초하여, 임의적으로는 제한된 수의 가능한 치환을 도입하고 이렇게 수득된 나노바디의 특성에 대한 이들의 영향을 결정함을 포함하는 제한된 정도의 일상적 실험 이후에 결정하고 선택할 수 있다.

[0881] 예를 들면, 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용되는 숙주 유기체에 따라서, 이러한 결실 및/또는 치환은, 당분야의 당업자가 할 수 있듯이, 번역후 변형(post-translational modification)을 위한 하나 이상의 부위(예컨대 하나 이상의 글리코실화 부위)가 제거되도록 고안될 수 있다. 대안으로, 치환 또는 삽입은, (본원에 기재된 바와 같은) 작용기의 부착을 위한 하나 이상의 부위를 도입하도록 고안되어, 예를 들면 (역시 본원에 기재된 바와 같은) 부위 특이적 PEG화를 허용할 수 있다.

[0882] 상기 표 A-5 내지 A-8에 제시된 $V_{H\beta}$ 엔트로피 및 $V_{H\beta}$ 변이성에 대한 데이터로부터 알 수 있듯이, 골격 영역중의 일부 아미노산 잔기는 다른 잔기에 비하여 보다 더 보존적이다. 일반적으로, 본 발명이 그것의 가장 광범위한 의미에서 이에 제한되지 않지만, 임의의 치환, 결실 또는 삽입은 바람직하게는 덜 보존적인 위치에서 만들어질 수 있다. 또한, 일반적으로, 아미노산 치환은 아미노산 결실 또는 삽입에 대해 바람직하다.

[0883] 유사체는 바람직하게는 이들이 본 발명의 나노바디에 대해 본원에 정의된 바와 같은 친화도(K_D -값(실제값 또는 겉보기값), K_A -값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} -속도 및/또는 k_{off} -속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현됨)를 가지고 GPCR에 결합할 수 있도록 한다.

[0884] 유사체는 바람직하게는 이들이 본원에 기재된 바와 같은 나노바디의 바람직한 특성을 보유하도록 한다.

[0885] 또한, 한 바람직한 양태에 따라서, 유사체는 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 나노바디 중 하나와 70% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 예컨대 95% 또는 99% 이상의 서열 동일성의 정도를 가지고/가지거나; 바람직하게는 20개 이하, 바람직하게는 10개 이하, 보다 더 바람직하게는 5개 이하, 예컨대 4개, 3개, 2개 또는 단지 1개의 (본원에 정의된 바와 같은) 아미노산 차이를 가진다.

[0886] 또한, 유사체의 골격 서열 및 CDR은 바람직하게는 이들이 본원에 정의된 바람직한 양태에 따르도록 한다. 보다 일반적으로, 본원에 기재된 바와 같이, 유사체는 (a) 위치 108에서 Q; 및/또는 (b) 위치 45에서 하전된 아미노산 또는 시스테인 잔기, 바람직하게는 위치 44에서 E, 보다 바람직하게는 위치 44에서 E 및 위치 45에서의 R; 및/또는 (c) 위치 103에서 P, R 또는 S를 가질 것이다.

[0887] 본 발명의 나노바디의 유사체의 한 바람직한 부류는 인간화된 (즉, 본 발명의 자연 발생 나노바디의 서열과 대비되는) 나노바디를 포함한다. 본원에 언급된 배경에서 언급된 바와 같이, 이러한 인간화는 일반적으로 자연 발생 $V_{H\beta}$ 의 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 인간 V_H 도메인, 예컨대 인간 V_{H3} 도메인에서 동일한 위치에서 발생되는 아미노산 잔기로 치환함을 포함한다. 가능한 인간화 치환 또는 인간화 치환의 조합의 예는, 본원의 표, 본원에 인용된 배경에서 언급된 가능한 인간화 치환, 및/또는 나노바디의 서열과 자연 발생 인간 V_H 도메인의 서열 간의 비교로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0888] 인간화 치환은 생성된 인간화된 나노바디가 본원에 정의된 바와 같은 나노바디의 바람직한 특성을 보유하도록, 보다 바람직하게는 이들이 선행 문단에서 유사체에 대해 기재된 바와 같도록 선택되어야 한다. 당업자는 일반적으로 적합한 인간화 치환 또는 인간화 치환의 적합한 조합을, 본원의 개시내용에 기초하여, 임의적으로는 예를 들면 제한된 수의 가능한 치환을 도입하고 이렇게 수득된 나노바디의 특성에 대한 이들의 영향을 결정함을 포함할 수 있는 제한된 정도의 일상적 실험 이후에 결정하고 선택할 수 있다.

[0889] 일반적으로, 인간화의 결과로서, 본 발명의 나노바디는 보다 "인간 유사"화될 수 있는 한편, 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 나노바디의 바람직한 특성을 보유한다. 결과로서, 이러한 인간화된 나노바디는 상응하는 자연 발생 $V_{H\beta}$ 도메인에 비하여 수개의 이점, 예컨대 감소된 면역원성을 가질 수 있다. 다시, 본원의 개시내용에 기초하여, 임의적으로는 제한된 정도의 일상적 실험 이후에, 당업자는 인간화 치환 또는 인간화 치환의 적합한 조합을 선택할 것이고, 이는 한편의 인간화 치환에 의해 제공된 바람직한 특성 및 다른 편 자연 발생 $V_{H\beta}$ 도메인의 바람직한 특성 사이의 원하는 또는 적합한 균형을 최적화하거나 달성한다.

[0890]

본 발명의 나노바디는 임의의 골격 잔기(들)에서, 예컨대 하나 이상의 (본원에 정의된 바와 같은) 훌마크 잔기에서, 또는 하나 이상의 다른 골격 잔기(즉, 비훌마크 잔기) 또는 이의 임의의 적합한 조합에서 적합하게 인간화될 수 있다. "P,R,S-103 군" 또는 "KERE 군"의 나노바디에 바람직한 인간화 치환은 L108로의 Q108 도입이다. "GLEW 부류"의 나노바디는 또한 L108로의 Q108 치환에 의해 인간화될 수 있으나, 단 하나 이상의 다른 훌마크 잔기는 카멜리드(카멜화) 치환(본원에 정의된 바와 같은)을 함유한다. 예를 들면, 상기 언급된 바와 같이, 인간화된 나노바디의 특히 바람직한 한 부류는 GLEW 또는 GLEW 유사 서열을 위치 44-47에; P, R 또는 S(및 특히 R)을 위치 103에, L을 위치 108에 가진다.

[0891]

인간화된 다른 유사체, 및 이를 코딩하는 핵산 서열은 자체 공지된 임의의 방식으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 유사체는 자연 발생 V_H 도메인을 코딩하는 핵산을 제공하고, 상응하는 원하는 아미노산 잔기에 대한 코돈으로 치환되어질 하나 이상의 아미노산 잔기에 대한 코돈을 치환하고(예를 들면, 부위 지정 돌연변이 생성 또는 적합한 미스매치 프라이머를 사용하는 PCR에 의해), 이렇게 수득된 핵산/뉴클레오티드 서열을 적합한 숙주 또는 발현 시스템에서 발현시키고; 임의적으로는 이렇게 수득된 유사체를 단리 및/또는 정제하여 상기 유사체를 (예를 들면, 본원에 추가로 기재된 바와 같은) 본질적으로 단리된 형태를 제공함으로써 수득될 수 있다. 이는 일반적으로 자체 공지된 방법 및 기법을 사용함으로써 수행될 수 있고, 이는 예를 들면 본원에 인용된 편람 및 문헌, 본원에 인용된 배경 기술 및/또는 본원의 추가의 기재내용으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 대안으로, 원하는 유사체를 코딩하는 핵산은 자체 공지된 방식으로(예를 들면, 소정의 아미노산 서열에 의해 핵산 서열을 합성하기 위한 자동화된 장치를 사용하여) 합성될 수 있고, 이어서 본원에 기재된 바와 같이 발현될 수 있다. 또 다른 기법은 하나 이상의 자연 발생 및/또는 합성 핵산 서열(각각 원하는 유사체의 일부를 코딩함)을 조합하고, 이어서 본원에 기재된 바와 같은 조합된 핵산 서열을 발현시킴을 포함할 수 있다. 또한, 유사체는 자체 공지된 웹티드 합성을 위한 기법(예컨대, 본원에 언급된 기법)에 의해 적절한 아미노산 서열의 화학적 합성을 사용하여 제공될 수 있다.

[0892]

이와 관련하여, 본 발명의 나노바디(이들의 유사체를 포함함)는 인간 V_H 서열(즉, 아미노산 서열 또는 상응하는 뉴클레오티드 서열), 예컨대, 예를 들면 인간 V_H 3 서열, 예컨대 DP-47, DP-51 또는 DP-29로부터 시작하여, 즉 하나 이상의 카멜화 치환을 도입하여(즉, 상기 인간 V_H 도메인의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 V_H 도메인중의 상응하는 위치에서 발생하는 아미노산 잔기로 변화시켜), 본 발명의 나노바디의 서열을 제공하고/하거나 이렇게 수득된 서열에 나노바디의 바람직한 특성을 부여함으로써 고안되고/되거나 제조될 수 있다. 다시, 이는 일반적으로 이전 문단에 지칭된 다양한 방법 및 기법을 사용하고 시작 지점으로서 인간 V_H 도메인을 위한 아미노산 서열 및/또는 뉴클레오티드 서열을 사용하여 수행될 수 있다.

[0893]

바람직하나 비제한적인 일부 카멜화 치환은 표 A-5 내지 A-8로부터 유도될 수 있다. 또한, 하나 이상의 훌마크 잔기에서의 카멜화 치환이 일반적으로 하나 이상의 다른 아미노산 위치에서의 치환에 비하여 원하는 특성을 더 큰 영향을 미친다는 것은 분명할 것이지만, 이들 양자 모두 및 이의 임의의 적합한 조합은 본 발명의 범주 내에 속한다. 예를 들면, 적어도 일부 원하는 특성을 이미 부여한 하나 이상의 카멜화 치환을 도입한 다음, 상기 특성을 추가로 개선시키고/시키거나 추가의 바람직한 특성을 부여하는 추가의 카멜화 치환을 도입하는 것이 가능하다. 다시, 당업자는 일반적으로 적합한 카멜화 치환 또는 카멜화 치환의 적합한 조합을, 본원의 개시내용에 기초하여, 임의적으로는 예를 들면 제한된 수의 가능한 카멜화 치환을 도입하고 나노바디의 바람직한 특성이 수득되거나 개선되는지의 여부(즉, 최초의 V_H 도메인에 비하여)를 결정함을 포함할 수 있는 제한된 정도의 일상적 실험 이후에 결정하고 선택할 수 있다. 그러나, 일반적으로, 이러한 카멜화 치환은 바람직하게는 적어도 생성된 아미노산 서열은 (a) 위치 108에서 Q를; 및/또는 (b) 위치 45에서 하전된 아미노산 또는 시스테인 잔기를, 바람직하게는 또한 위치 44에서 E를, 보다 바람직하게는 위치 44에서 E를, 위치 45에서 R을; 및/또는 (c) 위치 103에서 P, R 또는 S를; 및 임의적으로는 하나 이상의 추가의 카멜화 치환을 적어도 함유한다. 보다 바람직하게, 카멜화 치환은 이들이 본 발명의 나노바디 및/또는 이의 (본원에 정의된 바와 같은) 유사체, 예컨대 인간화된 유사체 및/또는 바람직하게는 선행 문단에 정의된 바와 같은 유사체를 생성하도록 한다.

[0894]

또한 본원의 개시내용으로부터 명백한 바와 같이, 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 나노바디의 부분 또는 단편, 또는 이의 2개 이상의 부분 또는 단편의 조합, 및 특히 본원에 추가로 기재되고/되거나 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 나노바디의 부분 또는 단편; 또는 이들의 인간화된 변이체를 사용하는 것은 본 발명의 범주 내에 속한다. 따라서, 본 발명의 한 양태에 따라서, "본 발명의 나노바디"는 그것의 가장 광범위한 의미에서 이러한 부분 또한 단편도 포함한다.

- [0895] 일반적으로, 본 발명의 나노바디의 이러한 부분 또는 단편(이의 유사체가 포함됨)은, 본 발명의 상응하는 전장 나노바디(또는 이의 유사체)와 비교하여, N-말단 단부에서의 하나 이상의 아미노산 잔기, C-말단 단부에서의 하나 이상의 아미노산 잔기, 하나 이상의 인접 내부 아미노산 잔기, 또는 이의 임의의 조합이 결실 및/또는 제거된 아미노산 잔기를 가진다.
- [0896] 상기 부분 또는 단편은 본 발명의 나노바디에 대해 본원에 정의된 바와 같은 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D -값(실제값 또는 겉보기값), K_A -값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} -속도 및/또는 k_{off} -속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현됨)를 가지고 GPCR에 결합하는 것이 바람직하다.
- [0897] 임의의 부분 또는 단편은, 본 발명의 상응하는 전장 나노바디의 아미노산 서열의 10개 이상의 인접 아미노산 잔기, 바람직하게는 20개 이상의 인접 아미노산 잔기, 보다 바람직하게는 30개 이상의 인접 아미노산 잔기, 예컨대 40개 이상의 인접 아미노산 잔기를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0898] 또한, 임의의 부분 또는 단편은, 하나 이상의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 또는 적어도 이의 일부(특히 적어도 CDR3 또는 적어도 이의 일부)를 포함하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게, 임의의 부분 또는 단편은 이것이 하나 이상의 CDR(바람직하게는 적어도 CDR3 또는 이의 일부) 및 하나 이상의 다른 CDR(즉, CDR1 또는 CDR2) 또는 적어도 이의 일부(바람직하게는 적합한 골격 서열(들) 또는 적어도 이의 일부에 의해 연결됨)를 포함한다. 보다 바람직하게, 임의의 부분 또는 단편은 하나 이상의 CDR(바람직하게는 적어도 CDR3 또는 이의 일부) 및 2개의 남은 CDR의 적어도 이의 일부(다시, 바람직하게는 적합한 골격 서열(들) 또는 적어도 이의 일부에 의해 연결됨)를 포함한다.
- [0899] 특히 바람직하나 비제한적인 또 다른 양태에 따라서, 이러한 부분 또는 단편은, 예를 들면 국제 출원 WO 제 03/050531호(Lasters et al.)에 기재된 바와 같이, 적어도 본 발명의 상응하는 전장 나노바디의 CDR3, 예컨대 FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.
- [0900] 이미 상기에 언급된 바와 같이, 2개 이상의 이러한 부분 또는 단편(즉, 본 발명의 동일하거나 상이한 나노바디로부터의 것)을 조합하는 것, 즉 (본원에 정의된 바와 같은) 유사체를 제공하고/하거나 본 발명의 나노바디의 (본원에 정의된 바와 같은) 추가의 부분 또는 단편을 제공하는 것도 가능하다. 예를 들면 인간 V_H 도메인의 하나 이상의 부분 또는 단편을 갖는 본 발명의 나노바디의 하나 이상의 부분 또는 단편을 조합하는 것도 가능하다.
- [0901] 한 바람직한 양태에 따라서, 상기 부분 또는 단편은 본원에 추가로 기재되고/되거나 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 서열 번호 238 및 서열 번호 239의 나노바디 중 하나; 및/또는 이들의 인간화된 변이체와 50% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 보다 바람직하게는 70% 이상, 보다 더 바람직하게는 80% 이상, 예컨대 90%, 95% 또는 99% 이상의 서열 동일성의 정도를 가진다.
- [0902] 상기 부분 및 단편, 및 이를 코딩하는 핵산 서열은 자체 공지된 임의의 방식으로 제공되고, 임의적으로는 조합될 수 있다. 예를 들면, 이러한 부분 또는 단편은 본 발명의 전체 크기의 나노바디를 코딩하는 핵산에 종결 코돈을 삽입하고, 이어서 이렇게 수득된 핵산을 (예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은) 자체 공지된 방식으로 발현시킴으로써 수득될 수 있다. 대안으로, 이러한 부분 또는 단편을 코딩하는 핵산은 본 발명의 전체 크기의 나노바디를 코딩하는 핵산을 적합하게 제한하고, 이러한 핵산을 자체 공지된 방식으로 합성함으로써 수득될 수 있다. 부분 또는 단편은 자체 공지된 펩티드 합성을 위한 기법을 사용하여 제공될 수도 있다.
- [0903] 본 발명은 그것의 가장 광범위한 의미에서 또한 본 발명의 나노바디의 유도체를 포함한다. 이러한 유도체는 일반적으로 본 발명의 나노바디, 및/또는 본 발명의 나노바디를 형성하는 하나 이상의 아미노산 잔기를 변형, 특히 화학적 및/또는 생물학적(예를 들면, 효소적)으로 변형하여 수득될 수 있다.
- [0904] 이러한 변형의 예뿐만 아니라 이러한 방식으로 변형될 수 있는 나노바디 서열 내의 아미노산 잔기의 예(즉, 단백질 주쇄, 그러나 바람직하게는 측쇄상의), 이러한 변형을 도입하기 위해 사용될 수 있는 방법 및 기법, 및 이러한 변형의 유효한 용도 및 이점은 당업자에게 명백할 것이다.
- [0905] 예를 들면, 이러한 변형은 하나 이상의 작용기, 부분구조 또는 잔기의 본 발명의 나노바디 내로의 또는 상으로의 도입(예를 들면, 공유적 결합에 의해 또는 다른 적합한 방식으로), 및 특히 본 발명의 나노바디에 하나 이상의 원하는 특성 또는 작용성을 부여하는 하나 이상의 작용기, 부분구조 또는 잔기의 도입을 포함할 수 있다. 이러한 작용기는 당업자에게 명백할 것이다.
- [0906] 예를 들면, 이러한 변형은 본 발명의 나노바디의 반감기, 용해도 및/또는 흡수성을 증가시키고, 본 발명의 나노

바디의 면역원성 및/또는 독성을 감소시키고, 본 발명의 나노바디의 원치 않는 부작용을 제거 또는 약화시키고/시키거나, 본 발명의 나노바디 및/또는 폴리펩티드에게 다른 유리한 특성을 부여하고/하거나 이의 원치 않는 특성을 감소시키거나, 전술된 2개 이상의 임의의 조합된 특성을 갖는 하나 이상의 작용기의 도입(예를 들면, 공유적 결합에 의해 또는 다른 적합한 방식으로)을 포함할 수 있다. 이러한 작용기 및 이를 도입하는 기법의 예는 당업자에게 명백할 것이고, 일반적으로 상기 본원에 인용된 일반적 배경기술에서 언급된 모든 작용기 및 기법뿐만 아니라 약학적 단백질의 변형, 특히 항체 또는 항체 단편(ScFv 및 단일 도메인 항체를 포함함)의 변형에 대해 자체 공지된 작용기 및 기법을 포함할 수 있고, 이를 위해 예를 들면 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1980)]을 참조한다. 이러한 작용기는 예를 들면 본 발명의 나노바디에 대해 직접적으로(예컨대 공유적으로) 유도되거나, 다시 당업자에게 명백한 바와 같이, 임의적으로는 적합한 링커 또는 이격자를 통해 연결될 수 있다.

[0907] 약학적 단백질의 반감기를 증가시키고/시키거나 면역원성을 감소시키기 위한 가장 널리 사용되는 기법 중 하나는 적합한 약리학으로 허용되는 중합체, 예컨대 폴리(에틸렌글리콜)(PEG) 또는 이의 유도체(예컨대 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 mPEG)의 부착을 포함한다. 일반적으로, PEG화의 임의의 적합한 형태, 예컨대 항체 및 항체 단편(제한되지 않지만 (단일) 도메인 항체 및 ScFv가 포함됨)을 위해 당분야에 사용되는 PEG화가 이용될 수 있고; 예를 들면 문헌[Chapman, Nat. Biotechnol., 54, 531-545 (2002)]; 문헌[Veronese and Harris, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 453-456 (2003)], 문헌[Harris and Chess, Nat. Rev. Drug. Discov., 2, (2003)] 및 WO 제 04/060965호를 참조한다. 단백질의 PEG화를 위한 다양한 시약은 또한 상업적으로 입수가능하고, 예를 들면 넥타테라퓨틱스(Nektar Therapeutics)(미국 소재)로부터이다.

[0908] 바람직하게, 부위 지정 PEG화가, 특히 시스테인-잔기를 통해 사용된다(예를 들면, 문헌[Yang et al., Protein Engineering, 16, 10, 761-770 (2003)] 참조). 예를 들면, 이를 위해, PEG는 본 발명의 나노바디에서 자연 발생되는 시스테인 잔기에 부착되고, 본 발명의 나노바디는 PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스테인 잔기를 적합하게 도입하도록 변형되거나, PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 아미노산 서열이 본 발명의 나노바디의 N- 및/또는 C-말단에 융합될 수 있고, 이들 모두 당업자에게 자체 공지된 단백질 조작의 기법을 사용한다.

[0909] 바람직하게, 본 발명의 나노바디 및 단백질에 대하여, 5000 초과, 예컨대 10,000 초과 및 200,000 미만, 예컨대 100,000 미만; 예를 들면 20,000 내지 80,000 범위의 분자량을 갖는 PEG가 사용된다.

[0910] 또 다른 통상 덜 바람직한 변형은 N-연결되거나 O-연결된 글리코실화를, 대체적으로 동시-변역 변형 및/또는 번역후 변형의 일부로서, 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용되는 숙주 세포에 따라서 포함한다.

[0911] 또 다른 변형은 하나 이상의 검출가능한 표지 또는 신호-발생 기 또는 잔기를, 표지된 나노바디의 의도된 용도에 따라서 도입함을 포함할 수 있다. 이들을 부착하고, 사용하고, 검출하기에 적합한 표지 및 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면, 제한되지 않지만, 형광 표지(예컨대 플루오레세인(fluorescein), 이소티오시아네이트, 로다민(rhodamine), 피코에리트린(phycoerythrin), 피코시아닌(phycocyanin), 알로피코시아닌(allophycocyanin), o-프탈데히드(o-phthaldehyde), 및 플루오レス카민(fluorescamine) 및 형광 금속, 예컨대 ¹⁵²Eu 또는 란탄계족으로부터의 다른 금속), 인광성 표지, 화학발광성(chemiluminescent) 표지 또는 생물발광성 표지(예컨대 루미날(luminal), 이소루미놀(isoluminol), 쎄로마틱 아크리디늄 에스터(theromatic acridinium ester), 이미다졸, 아크리디늄 염, 옥살레이트 에스터, 디옥스에탄 또는 GFP 및 그것의 유사체), 방사성-동위원소(예컨대 ³H, ¹²⁵I, ³²P, ³⁵S, ¹⁴C, ⁵¹Cr, ³⁶Cl, ⁵⁷Co, ⁵⁸Co, ⁵⁹Fe, 및 ⁷⁵Se), 금속, 금속 칼레이트 또는 금속성 양이온(예를 들면, 금속성 양이온, 예컨대 ^{99m}Tc, ¹²³I, ¹¹¹In, ¹³¹I, ⁹⁷Ru, ⁶⁷Cu, ⁶⁷Ga, 및 ⁶⁸Ga, 또는 생체내, 시험관내에서, 또는 제자리 진단 및 이미지화에 사용하기에 특히 적합한 다른 금속 또는 금속성 양이온(예컨대, ¹⁵⁷Gd, ⁵⁵Mn, ¹⁶²Dy, ⁵²Cr, 및 ⁵⁶Fe)뿐만 아니라 발색단 및 효소(예컨대 말레이트 탈수소효소, 포도상구균 뉴클레아제(staphylococcal nuclease), 델타 -V-스테로이드 이성화효소, 효모 알코올 탈수소효소, 알파-글리세로포스페이트 탈수소효소, 트리오즈(triose) 포스페이트 이성화효소, 비오티나비딘 퍼옥시다아제(biotinavidin peroxidase), 양고추냉이 퍼옥시다아제, 알칼리 포스파타아제(alkaline phosphatase), 아스파라기나아제(asparaginase), 글루코스 산화효소, 베타-갈락토시다아제(beta-galactosidase), 리보뉴클레아제(ribonuclease), 우레아제(urease), 카탈라아제(catalase), 글루코스-VI-포스페이트 탈수소효소, 글루코아밀라아제(glucoamylase) 및 아세틸콜린 에스테라아제(아세틸콜린 esterase))가 포함된다. 다른 적합한 표지는 당업

자에게 명백할 것이고, 예를 들면 NMR 또는 ESR 분광기를 사용하여 검출될 수 있는 잔기가 포함된다.

[0912] 본 발명의 이러한 표지된 나노바디 및 폴리펩티드는, 예를 들면, 특이적 표지의 선택에 따라, 시험관내, 생체내 또는 제자리 검정(자체 공지된 면역검정, 예컨대 ELISA, RIA, EIA 및 기타 "샌드위치 검정" 등이 포함됨)을 위해서뿐만 아니라 생체내 진단 및 이미지화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0913] 또 다른 변형은, 예를 들면 상기 지칭된 금속 또는 금속 양이온중 하나를 킬레이트화하기 위한 킬레이트 기의 도입을 포함할 수 있다. 적합한 킬레이트 기로는, 예를 들면, 제한없이, 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA: diethylenetriaminepentaacetic acid) 또는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid)이 포함된다.

[0914] 또 다른 변형은 특이적 결합 쌍, 예컨대 비오텐-(스트렙트)아비딘 결합 쌍의 한 부분인 작용기의 도입을 포함할 수 있다. 이러한 작용기는 본 발명의 나노바디를 결합 쌍의 나머지 반에, 즉 결합 쌍의 형성을 통해, 결합되는 또 다른 단백질, 폴리펩티드 또는 화학적 화합물에 연결시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 나노바디는 비오텐에 접합되고(conjugated), 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합된 또 다른 단백질, 폴리펩티드, 또는 화합물 또는 담체에 연결될 수 있다. 예를 들면, 이러한 접합된 나노바디는, 예를 들면 검출가능한 신호-생산 제제가 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합되어 있는 진단 시스템에서, 수용체로서 사용될 수 있다. 이러한 결합 쌍은, 예를 들면 또한 본 발명의 나노바디는 담체, 예컨대 약학적 목적에 적합한 담체에 결합시키기 위해 사용될 수 있다. 한 비제한적인 예는 문헌[Cao and Suresh, Journal of Drug Targetting, 8, 4, 257 (2000)]에 기재된 리포솜 배합물이다. 이러한 결합 쌍은 또한 본 발명의 나노바디에 치료 활성제를 연결시키기 위해 사용될 수 있다.

[0915] 일부 용도들을 위해, 특히 본 발명의 나노바디가 유도 대상인 표적을 발현시키는 세포를 사멸시키거나(예를 들면, 암의 치료), 이러한 세포의 성장 및/또는 증식을 감소 또는 저하시키고자 하는 적용분야를 위해, 본 발명의 나노바디는 또한 독소 또는 독성 잔기 또는 부분구조에 연결될 수 있다. 본 발명의 나노바디에 연결되어, 예를 들면 세포독성 화합물을 제공할 수 있는 독성 잔기, 화합물 또는 부분구조의 예는 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 상기 인용된 선행 기술 및/또는 본원의 추가의 기재내용에서 찾아볼 수 있다. 한 예는 WO 제 03/055527호에 기재된 소위 ADEPT™ 기술이다.

[0916] 다른 유효한 화학적 및 효소적 변형은 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 조사 목적을 위해(예를 들면, 기능-활성 상관관계를 연구하기 위해) 도입될 수 있다. 예를 들면 문헌[Lundblad and Bradshaw, Biotechnol. Appl. Biochem., 26, 143-151 (1997)]을 참조한다.

[0917] 바람직하게, 유도체는 이들이 본 발명의 나노바디에 대해 본원에 정의된 친화도(본원에 추가로 기재된 바와 같이, K_D -값(실제값 또는 겉보기값), K_A -값(실제값 또는 겉보기값), k_{on} -속도 및/또는 k_{off} -속도, 또는 대안으로 IC_{50} 값으로서 적합하게 측정되고/되거나 표현됨)로 GPCR에 결합할 수 있도록 한다.

[0918] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 또한 하나 이상의 본 발명의 나노바디로 본질적으로 구성되거나 이를 포함하는 단백질 또는 폴리펩티드에 관한 것이다. "본질적으로 구성된다"는 본 발명의 폴리펩티드의 아미노산 서열이, 나노바디의 아미노산 서열의 아미노 말단 단부, 카복시 말단 단부, 또는 아미노 말단 단부 및 카복시 말단 단부의 양자 모두에 첨가된 제한된 수의 아미노산 잔기, 예컨대 1 내지 20개의 아미노산 잔기, 예를 들면 1 내지 10개의 아미노산 잔기, 바람직하게는 1 내지 6개의 아미노산 잔기, 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 아미노산 잔기를 갖는 본 발명의 나노바디의 아미노산 서열과 정확히 동일하거나 본 발명의 나노바디의 아미노산 서열에 상응한다는 의미이다.

[0919] 상기 아미노산 잔기는 나노바디의 (생물학적) 특성을 변화시키거나, 바꾸거나 달리 영향을 주거나 주지 않을 수 있고, 추가의 작용성을 나노바디에게 부가하거나 부가하지 않을 수 있다. 예를 들면, 이러한 아미노산 잔기는:

[0920] - 예를 들면 이종기원의 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서의 발현의 결과로서, N-말단 Met 잔기를 포함할 수 있고;

[0921] - 합성시 숙주 세포로부터의 나노바디의 분비를 이끄는 신호 서열 또는 리더(leader) 서열을 형성할 수 있다. 적합한 분비 리더 펩티드는 당업자에게 명백할 것이고, 본원에 추가로 기재된 바와 같다. 대체적으로, 이러한 리더 서열은 나노바디의 N-말단에 연결되지만, 본 발명은 그것의 가장 광범위한 의미에서 이에 제한되지 않으며;

[0922] - 나노바디가 특정 유기체, 조직, 세포, 또는 세포의 부분 또는 격실에 대해 유도되고/되거나 이에 침투하거나

진입하도록 허용하고/하거나, 나노바디가 생물학적 장벽, 예컨대 세포막, 세포층, 예컨대 상피 세포층, 종양, 예컨대 고형 종양, 또는 혈뇌-장벽을 침투하거나 가로지르도록 허용하는 서열 또는 신호를 형성할 수 있다. 이러한 아미노산 서열의 예는 당업자에게 명백할 것이다. 일부 비제한적인 예는 WO 제03/026700호 및 문헌 [Temsamani et al., Expert Opin. Biol. Ther., 1, 773 (2001)], 문헌[Temsamani and Vidal, Drug Discov. Today, 9, 1012(004)] 및 문헌[Rousselle, J. Pharmacol. Exp. Ther., 296, 124-131 (2001)]에 기재된 작은 웹티드 벡터("펩-트랜스 벡터(Pep-trans vectors)"), 및 문헌[Zhao et al., Apoptosis, 8, 631-637 (2003)]에 기재된 막 트랜스로케이터(translocator) 서열이다. 항체 단편의 세포내 표적화를 위한 C-말단 및 N-말단 아미노산 서열은 예를 들면 문헌[Cardinale et al., Methods, 34, 171 (2004)]에 기재되어 있다. 세포내 표적화를 위한 적합한 기법으로는, 아래에 언급된 바와 같이, 본 발명의 나노바디를 포함하는 소위 "인트라바디(intrabody)의 발현 및/또는 사용을 포함한다;

[0923] - 예를 들면 서열 또는 잔기에 대해 유도되는 친화도 기법을 사용하는, 나노바디의 정체를 허용하거나 촉진시키는 "태그(tag)", 예를 들면 아미노산 서열 또는 잔기를 형성할 수 있다. 이후, 상기 서열 또는 잔기는 제거되어 (예를 들면, 화학적 또는 효소적 분할에 의해) 나노바디 서열을 제공할 수 있다(이를 위해, 태그는 임의적으로는 나노바디 서열에 분할가능한 링커 서열을 통해 연결되거나, 분할가능한 잔기를 함유할 수 있음). 이러한 잔기의 일부 바람직하나 비제한적인 예는 다중 히스티딘 잔기, 글루타티온 잔기 및 myc-태그(예를 들면, WO 제06/12282호의 서열 번호 31 참조)이다.

[0924] - 작용화되고/되거나 작용기의 부착을 위한 부위로서 작용할 수 있는 하나 이상의 아미노산 잔기일 수 있다. 적합한 아미노산 잔기 및 작용기는 당업자에게 명백할 것이고, 제한되지 않지만, 본 발명의 나노바디의 유도체에 대해 본원에 언급된 아미노산 잔기 및 작용기가 포함된다.

[0925] 또 다른 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 그것의 아미노 말단 단부, 그것의 카복시 말단 단부, 또는 그것의 아미노 말단 단부 및 그것의 카복시 말단 단부의 양자 모두에서 하나 이상의 추가의 아미노산 서열에 융합되어, 즉 본 발명의 상기 나노바디 및 하나 이상의 추가의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질을 제공하는 본 발명의 나노바디를 포함한다. 이러한 융합체는 또한 본원에 "나노바디 융합체"로 지칭될 것이다.

[0926] 하나 이상의 추가의 아미노산 서열은 임의의 적합하고/하거나 원하는 아미노산 서열일 수 있다. 추가의 아미노산 서열은 나노바디의 (생물학적) 특성을 변화시키거나, 바꾸거나 달리 영향을 주거나 주지 않을 수 있고, 추가의 작용성을 나노바디에게 부가하거나 부가하지 않을 수 있다. 바람직하게, 추가의 아미노산 서열은 이것이 하나 이상의 원하는 특성 또는 작용성을 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드에게 부여하도록 한다.

[0927] 예를 들면, 추가의 아미노산 서열은 또한 제2 결합 부위를 제공할 수 있고, 이러한 결합 부위는 임의의 원하는 단백질, 폴리펩티드, 항원, 항원 결정자 또는 에피토프(제한되지 않지만, 본 발명의 나노바디가 유도되는 동일한 단백질, 폴리펩티드, 항원, 항원 결정자 또는 에피토프, 또는 상이한 단백질, 폴리펩티드, 항원, 항원 결정자 또는 에피토프가 포함됨)에 대해 유도될 수 있다.

[0928] 이러한 아미노산 서열의 예는 당업자에게 명백할 것이고, 일반적으로 종래의 항체 및 이의 단편(제한되지 않지만 ScFv 및 단일 도메인 항체가 포함됨)에 기초한 웹티드 융합에 사용되는 모든 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들면 문헌[Holliger and Hudson, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136 (2005)]을 참조한다.

[0929] 예를 들면, 이러한 아미노산 서열은, 본 발명의 나노바디 자체에 비하여, 본 발명의 폴리펩티드의 반감기, 용해도 또는 흡수성을 증가시키고, 면역원성 또는 독성을 감소시키고, 원치 않는 부작용을 제거 또는 약화시키고/시키거나, 다른 유리한 특성을 부여하고/하거나 원치 않는 특성을 감소시키는 아미노산 서열일 수 있다. 이러한 아미노산 서열의 일부 비제한적인 예는 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민(예를 들면, WO 제00/27435호 참조) 또는 합텐계(haptenic) 분자(예를 들면, 항체를 순환시킴으로써 인식되는 합텐, 예를 들면 WO 제98/22141호 참조)일 수 있다.

[0930] 특히, 면역글로불린의 단편(예컨대 V_H 도메인)을 혈청 알부민 또는 이의 단편에 연결시킴은 반감기를 증가시키기 위해 사용될 수 있다는 것이 당분야에 기재되어 있다. WO 제00/27435호 및 WO 제01/077137호를 참조한다. 본 발명에 따라서, 본 발명의 나노바디는 바람직하게는 혈청 알부민(또는 이의 적합한 단편)에 직접적으로 또는 적합한 링커를 통해 연결되고, 특히 본 발명의 폴리펩티드가 유전적 융합(단백질)로서 발현할 수 있도록 연결된 적합한 웹티드를 통해 연결된다. 한 구체적인 양태에 따라서, 본 발명의 나노바디는 적어도 혈청 알부민의 도메인 III 또는 이의 부분을 포함하는 혈청 알부민의 단편에 연결될 수 있다. 예를 들면, 2006년 3월 31일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/788,256호[Ablynx N. V., 발명의 명칭: "알부민 유래 아미노산 서열, 이의 치료 단백질

및 기타 치료 단백질 및 실체의 반감기를 증가시키기 위한 상기 서열의 용도, 및 상기 것들을 포함하는 구성물 (*Albumin derived amino acid sequences, use thereof for increasing the half-life of therapeutic Proteins and of other therapeutic Proteins and entities, and constructs comprising the same*)"]를 참조한다.

[0931] 대안으로, 추가의 아미노산 서열은 혈청 단백질(예컨대, 예를 들면, 인간 혈청 알부민 또는 다른 혈청 단백질, IgG)에 대한 제2 결합 부위 또는 결합 단위를 제공하여, 혈청에서 증가된 반감기를 제공할 수 있다. 이러한 아미노산 서열로는, 예를 들면 아래에 기재된 나노바디뿐만 아니라 WO 제91/01743호, WO 제01/45746호 및 WO 제02/076489호에 기재된 작은 펩티드 및 결합 단백질, 및 WO 제03/002609호 및 WO 제04/003019호에 기재된 dAb가 포함된다. 또한 문헌[Harmsen et al., Vaccine, 23 (41); 4926-42, 2005]뿐만 아니라, EP 제0 368 684호, 및 이하 미국 가특허 출원 제60/843,349호, 제60/850,774호, 제60/850,775호[Ablynx N.V., 및 (또한 본원에 언급됨) 2006년 12월 5일에 출원된 Ablynx N.V.의 미국 가특허 출원(발명의 명칭: "혈청 단백질에 결합가능한 펩티드(*Peptides capable of binding to serum Proteins*)"]를 참조한다.

[0932] 이러한 아미노산 서열은 특히 혈청 알부민(보다 특히 인간 혈청 알부민) 및/또는 IgG(보다 특히 인간 IgG)에 대해 유도될 수 있다. 예를 들면, 이러한 아미노산 서열은 (인간)혈청 알부민에 대한 아미노산 서열, 및 혈청 알부민의 FcRn로의 결합에 관여되지 않은 (인간)혈청 알부민 상의 아미노산 잔기에 결합할 수 있는 아미노산 서열(예를 들면, WO 제06/0122787호 참조) 및/또는 혈청 알부민의 도메인 III의 부분을 형성하지 않는 혈청 알부민 상의 아미노산 잔기에 결합가능한 아미노산 서열(다시 예를 들면 WO 제06/0122787호 참조); 증가된 반감기를 가지거나 제공할 수 있는 아미노산 서열(예를 들면, 2006년 9월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/843,349호 (Ablynx N.V., 발명의 명칭: "긴 반감기를 가지는 혈청 알부민 결합 단백질(*Serum albumin binding proteins with long half-lives*)" 참조); 하나 이상의 종의 포유동물, 특히 하나 이상의 종의 영장류(예컨대, 제한없이, 마카카 속으로부터의 원숭이(예컨대, 특히, 사이노몰구스 원숭이(마카카 파시콜라리스) 및/또는 레서스 원숭이(마카카 물라타) 및 개코원숭이(파피오 우르시너스)), 이 또한 미국 가특허 출원 제60/843,349호 참조)로부터의 혈청 알부민과 교차-반응성인 인간 혈청 알부민에 대한 아미노산 서열; pH 독립적 방식으로 혈청 알부민에 결합할 수 있는 아미노산 서열(예를 들면, 2006년 10월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/850,774호(Ablynx N.V., 발명의 명칭: "pH에 본질적으로 독립적인 방식으로 혈청 단백질에 결합하는 아미노산 서열, 이를 포함하는 화합물 및 이의 용도(*Amino acid sequences that bind to serum Proteins in a manner that is essentially independent of the pH, compounds comprising the same, and uses thereof*)" 참조) 및/또는 조건적 결합제인 아미노산 서열(예를 들면, 2006년 10월 11일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/850,775호(Ablynx N.V., 발명의 명칭: "조건적 방식으로 원하는 분자에 결합하는 아미노산 서열(*Amino acid sequences that bind to a desired molecule in a conditional manner*)" 참조)일 수 있다.

[0933] 또 다른 양태에 따라서, 하나 이상의 추가의 아미노산 서열은 종래의 4-쇄 항체(특히 인간 항체) 및/또는 중쇄 항체의 하나 이상의 부분, 단편 또는 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들면, 대체적으로 덜 바람직하나, 본 발명의 나노바디는 종래의 (바람직하게는 인간) V_H 또는 V_L 도메인에, 또는 V_H 또는 V_L 도메인의 천연 또는 합성 유사체에, 다시 임의적으로는 링커 서열(제한되지 않지만 다른 (단일) 도메인 항체, 예컨대 Ward 등에 의해 기재된 dAb가 포함됨)을 통해 연결될 수 있다.

[0934] 하나 이상의 나노바디는 또한 하나 이상의 (바람직하게는 인간) C_H1, C_H2 및/또는 C_H3 도메인에, 임의적으로는 링커 서열을 통해 연결될 수 있다. 예를 들면, 적합한 C_H1 도메인에 연결된 나노바디는, 예를 들면-적합한 경쇄와 함께-종래의 Fab 단편 또는 F(ab')₂ 단편과 유사한 항체 단편/구성물을 생성하기 위해 사용될 수 있지만, 여기서 종래의 V_H 도메인들 중 하나((F(ab')₂ 단편의 경우), 또는 양자 모두는 본 발명의 나노바디로 대체되어 졌다. 또한, 2개의 나노바디는 CH₃ 도메인(임의적으로는 링커를 통해)에 연결되어 생체내의 반감기가 증가된 구성을 제공할 수 있다.

[0935] 본 발명의 폴리펩티드의 구체적인 한 양태에 따라서, 본 발명의 하나 이상의 나노바디는 하나 이상의 불변성 도메인(예를 들면, Fc 부분의 일부로서/이를 형성하기 위해 사용될 수 있는 2 또는 3개의 불변성 도메인), Fc 부분, 및/또는 본 발명의 폴리펩티드에 하나 이상의 이펙터(effectuator) 기능을 부여하고/하거나 하나 이상의 Fc 수용체에 결합할 수 있는 능력을 부여할 수 있는 하나 이상의 항체 부분, 단편, 또는 도메인에 (임의적으로는 적합한 링커 또는 힌지(hinge) 영역을 통해) 연결될 수 있다. 예를 들면, 이 목적을 위해, 제한없이, 하나 이상의 추가의 아미노산 서열은 항체, 예컨대 (본원에 기재된 바와 같은) 중쇄 항체, 보다 바람직하게는 종래의 인간

4-쇄 항체로부터의 하나 이상의 C_H2 및/또는 C_H3 도메인을 포함할 수 있고/있거나; 예를 들면 IgG(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)로부터, IgE로부터 또는 또 다른 인간 Ig 예컨대 IgA, IgD 또는 IgM으로부터 Fc 영역(의 일부)를 형성할 수 있다. 예를 들면, WO 제94/04678호는 카멜리드 V_{HH} 도메인 또는 이의 인간화된 유도체(즉, 나노바디)를 포함하는 중쇄 항체를 기재하고 있고, 여기서 카멜리드 C_H2 및/또는 C_H3 도메인은 인간 C_H2 및 C_H3 도메인으로 대체되어 각각 나노바디 및 인간 C_H2 및 C_H3 도메인(그러나 C_H1 도메인은 아님)을 포함하는 2 개의 중쇄로 구성된 면역글로불린을 제공하고, 이러한 면역글로불린은 C_H2 및 C_H3 도메인에 의해 제공된 이펙터 기능을 가지고, 이러한 면역글로불린은 임의의 경쇄의 부재 하에 작용할 수 있다. 본 발명의 나노바디에 적합하게 연결되어 이펙터 기능을 제공할 수 있는 다른 아미노산 서열은 당업자에게 명백할 것이고, 원하는 이펙터 기능(들)에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들면 WO 제04/058820호, WO 제99/42077호 및 WO 제05/017148호뿐만 아니라, 문헌[Holliger and Hudson, 이하 상기와 동일함]을 참조한다. 본 발명의 나노바디의 Fc 부분으로의 커플링은 또한 본 발명의 상응하는 나노바디와 비교하여 증가된 반감기를 유도한다. 일부 적용분야를 위해, 임의의 생물학적으로 유의한 이펙터 기능없이 증가된 반감기를 부여하는 Fc 부분 및/또는 불변성 도메인(즉, C_H2 및/또는 C_H3 도메인)의 사용이 또한 적합하거나 더 바람직하다. 증가된 생체내 반감기를 갖는 하나 이상의 나노바디 및 하나 이상의 불변성 도메인을 포함하는 다른 적합한 구성물은 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 C_H3 도메인에, 임의적으로는 링커 서열을 통해 연결된 2개의 나노바디를 포함할 수 있다. 일반적으로, 증가된 반감기를 갖는 임의의 융합 단백질 또는 유도체는 바람직하게는 50 kD 초과의 분자량(신장 흡수에 대한 한계(cut-off) 값)을 가진다.

[0936]

추가의 아미노산 서열은 또한 합성시 숙주 세포로부터의 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드의 분비를 지정하는 신호 서열 또는 리더 서열을 형성할 수 있다(예를 들면, 본 발명의 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용된 숙주 세포에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드의 프리(pre) 형태, 프로(pro) 형태, 또는 프리프로(propre) 형태를 제공하기 위함).

[0937]

추가의 아미노산 서열은 또한 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드가 특정 기관, 조직, 세포, 또는 세포의 부분 또는 격실에 대해 유도되고/되거나 침투하거나 진입하도록 허용하고/하거나, 본 발명의 나노바디 또는 폴리펩티드가 생물학적 장벽, 예컨대 세포막, 세포층, 예컨대 상피 세포층, 종양, 예컨대 고형 종양, 또는 혈뇌-장벽을 침투하거나 가로지르도록 허용하는 서열 또는 신호를 형성할 수 있다. 이러한 아미노산 서열의 적합한 예는 당업자에게 명백할 것이고, 제한되지 않지만, 예를 들면 상기 언급된 "펩트랜스" 백터, 문헌[Cardinale et al.]에 기재된 서열, 및 본 발명의 나노바디 및 폴리펩티드를 발현 또는 생산하기 위해 사용될 수 있는 자체 공지된 아미노산 서열 및 항체 단편(소위 "인트라바디")이 포함되고, 예를 들면 WO 제94/02610호, WO 제95/22618호, US-A-제7004940호, WO 제03/014960호, WO 제99/07414호; WO 제05/01690호; EP 제1 512 696호; 문헌[Cattaneo, A. & Biocca, S. (1997) Intracellular Antibodies: Development and Applications. Landes and Springer-Verlag]; 및 문헌 [Kontermann, Methods 34, (2004), 163-170], 및 본원에 기재된 추가의 문헌에 기재된 바와 같다.

[0938]

일부 용도들을 위해, 특히 본 발명의 나노바디가 지정 대상의 표적을 발현하는 세포를 사멸시키거나(예를 들면, 암의 치료에서), 이러한 세포의 성장 및/또는 증식을 감소 또는 저하시키도록 의도되는 적용분야를 위해, 본 발명의 나노바디는 또한 (세포)독성 단백질 또는 폴리펩티드에 연결될 수 있다. 예를 들면 본 발명의 세포독성 폴리펩티드를 제공하기 위해 본 발명의 나노바디에 연결될 수 있는 상기 독성 단백질 및 폴리펩티드의 예는 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 상기 인용된 선행 기술 및/또는 본원의 추가의 기재내용에서 찾아볼 수 있다. 한 예는 WO 제03/055527호에 기재된 소위 ADEPT™ 기술이다.

[0939]

바람직하나 비제한적인 한 양태에 따라서, 상기 하나 이상의 추가의 아미노산 서열은 하나 이상의 나노바디를 포함하여, 2개 이상, 예컨대 3개, 4개, 5개 또는 그 이상의 나노바디를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드를 제공하고, 여기서 상기 나노바디는 임의적으로는 하나 이상의 (본원에 정의된 바와 같은) 링커 서열을 통해 연결될 수 있다. 2개 이상의 나노바디(이중 적어도 하나는 본 발명의 나노바디임)를 포함하는 본 발명의 폴리펩티드는 본원에서 본 발명의 "다가" 폴리펩티드로서 지칭될 것이고, 이러한 폴리펩티드에 존재하는 나노바디는 또한 "다가 포맷"으로 존재하는 것으로 본원에 지칭될 것이다. 예를 들면 본 발명의 "2가" 폴리펩티드는, 임의적으로는 링커 서열을 통해 연결된 2개의 나노바디를 포함하는 한편, 본 발명의 "3가" 폴리펩티드는, 임의적으로는 2개의 링커 서열을 통해 연결된 3개의 나노바디를 포함하는 등이고; 여기서 폴리펩티드에 존재하는 하나 이상의 나노바디 내지 폴리펩티드에 존재하는 모든 나노바디는 본 발명의 나노바디이다.

- [0940] 본 발명의 다가 폴리펩티드에서, 2개 이상의 나노바디는 동일하거나 상이할 수 있고, 동일한 항원 또는 항원 결정자(예를 들면, 동일한 부분(들) 또는 에피토프(들), 또는 상이한 부분 또는 에피토프)에 대해 유도될 수 있거나, 대안으로 상이한 항원 또는 항원 결정자, 또는 이의 임의의 적합한 조합에 대해 유도될 수 있다.
- [0941] 예를 들면, 본 발명의 2가 폴리펩티드는 (a) 2개의 동일한 나노바디; (b) 단백질 또는 항원의 제1 항원 결정자에 대해 유도된 제1 나노바디, 및 상기 단백질 또는 항원의 동일한 항원 결정자에 대해 유도된 제2 나노바디(이는 제1 나노바디와 상이함); (c) 단백질 또는 항원의 제1 항원 결정자에 대해 유도된 제1 나노바디, 및 상기 단백질 또는 항원(예를 들어, 역 길항 CXCR4 나노바디 및 길항 CXCR4 나노바디)의 또 다른 항원 결정자에 대해 유도된 제2 나노바디; 또는 (d) 제1 단백질 또는 항원에 대해 유도된 제1 나노바디, 및 제2 단백질 또는 항원(즉, 상기 제1 항원과 상이함)(예를 들어, 역 길항 성질을 가지는 CCR4, 및 길항 성질을 가지는 CXCR7, 또는 이의 역)에 대해 유도된 제2 나노바디를 포함할 수 있다. 유사하게, 본 발명의 3가 폴리펩티드는, 예를 들면 제한없이, (a) 3개의 동일한 나노바디; (b) 항원의 제1 항원 결정자에 대해 유도된 2개의 동일한 나노바디 및 동일한 항원의 상이한 항원 결정자에 대해 유도된 제3 나노바디; (c) 항원의 제1 항원 결정자에 대해 유도된 2개의 동일한 나노바디 및 상기 제1 항원과 상이한 제2 항원에 대해 유도된 제3 나노바디; (d) 제1 항원의 제1 항원 결정자에 대해 유도된 제1 나노바디, 상기 제1 항원의 제2 항원에 대해 유도된 제2 나노바디, 및 상기 제1 및 제2 항원과 상이한 제3 항원에 대해 유도된 제3 나노바디를 포함할 수 있다.
- [0942] 적어도 2개의 나노바디(여기서 하나 이상의 나노바디는 제1 항원(즉 GPCR)에 대해 유도되고, 하나 이상의 나노바디는 제2 항원(즉, GPCR과 상이함)에 대해 유도됨)를 함유하는 본 발명의 폴리펩티드는 또한 본 발명의 "다중 특이적" 폴리펩티드로서 지칭될 것이고, 이러한 폴리펩티드에 존재하는 나노바디는 "다중특이적 포맷"으로 존재하는 것으로 본원에 지칭될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 "이중특이적" 폴리펩티드는 제1 항원(즉, GPCR)에 대해 유도된 하나 이상의 나노바디 및 제2 항원(즉, GPCR과 상이함)에 대해 유도된 하나 이상의 추가의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드인 한편, 본 발명의 "삼중특이적" 폴리펩티드는 제1 항원(즉, GPCR)에 대해 유도된 하나 이상의 나노바디, 제2 항원(즉, GPCR과 상이함)에 대해 유도된 하나 이상의 추가의 나노바디 및 제3 항원(즉, GPCR 및 제2 항원의 양자 모두와 상이함)에 대해 유도된 하나 이상의 추가의 나노바디를 포함하는 폴리펩티드고, 이후 이와 같다.
- [0943] 따라서, 본 발명의 이중특이적 폴리펩티드는 이의 가장 간단한 형태로, GPCR에 대해 유도된 제1 나노바디 및 제2 항원에 대해 유도된 제2 나노바디를 포함하고, 여기서 상기 제1 및 제2 나노바디가 임의적으로는 (본원에 정의된 바와 같은) 링커 서열을 통해 연결될 수 있는 본 발명의 (본원에 정의된 바와 같은) 2가 폴리펩티드인 한편, 본 발명의 삼중특이적 폴리펩티드는 그것의 가장 간단한 형태로 GPCR에 대해 유도된 제1 나노바디, 제2 항원에 대해 유도된 제2 나노바디, 및 제3 항원에 대해 유도된 제3 나노바디를 포함하고, 여기서 상기 제1, 제2 및 제3 나노바디가 임의적으로는 하나 이상, 특히 하나 더 많게, 특히 2개의 링커 서열을 통해 연결될 수 있는 본 발명의 (본원에 정의된 바와 같은) 3가 폴리펩티드다.
- [0944] 그러나, 상기 본원의 기재내용으로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드가 GPCR에 대해 유도된 하나 이상의 나노바디, 및 GPCR과 상이한 하나 이상의 항원에 대해 유도된 임의의 수의 나노바디를 포함할 수 있다는 점에서 본 발명은 이에 제한되지 않는다.
- [0945] 더욱이, 본 발명의 폴리펩티드 중의 다양한 나노바디의 특이적 순서 또는 정렬이 본 발명의 최종 폴리펩티드의 특성(제한되지 않지만, GPCR, 또는 하나 이상의 다른 항원에 대한 친화도, 특이성 또는 결합력이 포함됨)에 어떤 영향을 줄 수 있다는 사실이 본 발명의 범주 내에 포함되지만, 상기 순서 또는 정렬은 대체적으로 중요하지 않고, 임의적으로는 본원의 개시내용에 기초한 일부 제한된 일상적 실험 이후에 당업자에 의해 적합하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명의 특이적인 다가 또는 다중특이적 폴리펩티드를 참조할 경우, 이는 별도로 명확히 지시되지 않는 한 관련 나노바디의 임의의 순서 또는 정렬을 포함함을 주지해야 한다.
- [0946] 또한, 본 발명의 폴리펩티드가 2개 이상의 나노바디 및 하나 이상의 추가의 (본원에 언급된 바와 같은) 아미노산 서열을 함유하는 것도 본 발명의 범주 내에 속한다.
- [0947] 본 발명은 또한 이중특이적 면역글로불린 서열 및 일반적으로는 상기 면역글로불린 서열 및/또는 리간드가 i) 결합 시에 역 길항 효과를 유발할 수 있는 에피토프에 대해 특이적이고/이거나 친화도를 가지고; 상기 이중특이적 면역글로불린 서열 및/또는 리간드가 ii) 결합 시에 길항 효과를 유발할 수 있는 에피토프에 대해 특이적이고/이거나 친화도를 가지는 이중특이적 리간드에 관한 것이다. 중성 길항체를 역 길항체와 결합하게 되면 역 길항

제 거동의 향상되게 됨(기준선 수준이 역 길항제 단독에 비해 예상치 못하게도 더욱 감소됨) 이 놀랍게도 밝혀졌다.

[0948] 용어 "면역글로불린 서열"은 그것이 본원에서 중쇄 항체 또는 통상의 4-쇄 항체를 가리키는 것으로 사용되는지의 여부를 불문하고 전체 크기의 항체, 이의 개별 쇄, 및 이들의 모든 부분, 도메인 또는 단편(항원 결합 도메인, 예컨대 V_{HH} 도메인 또는 V_H/V_L 도메인을 각각 포함하나, 이들에 제한되지 않음)을 포함하는 포괄적 용어로서 사용된다. 용어 항원 결합 문자 또는 항원 결합 단백질은 면역글로불린 서열과 상호 혼용되고, 이에는 나노바디가 포함된다. 본 발명의 한 실시형태에서, 면역글로불린은 경쇄 가변 도메인 서열(예를 들면, V_L -서열) 또는 중쇄 가변 도메인 서열(예를 들면, V_H -서열)이고; 더욱 구체적으로는 면역글로불린 서열은 통상의 4-쇄 항체로부터 유래된 중쇄 가변 도메인 서열 또는 중쇄 항체로부터 유래된 중쇄 가변 도메인 서열일 수 있다. 본 발명에 따라, 면역글로불린 서열은 도메인 항체, 단일 도메인 항체, 또는 단일 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, "dAb" 또는 dAb로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, 또는 나노바디(V_{HH} 서열을 포함하나, 이에 제한되지 않음)일 수 있고, 바람직하게는 나노바디이다.

[0949] GPCR에 대해 4가지 유형의 리간드가 존재한다: 작동체는 활성 상태 쪽으로 평형 상태를 이동시키는 리간드이고; 역 작동체 또는 역 길항체는 불활성 상태 쪽으로 평형 상태를 이동시키는 리간드이며; 중성 길항체는 평형 상태에 영향을 미치지 않는 리간드이다. 본원에 사용되는 "리간드"는 수용체와 연합하거나 결합할 수 있는 부분을 지칭한다. 본 발명의 방법에 따라, 리간드 및 수용체는 수용체에 대한 리간드 결합을 검출하는 데 적당한 검정법(예를 들어, 수용체에 대한 리간드 결합에 대한 제2 메신저 생성의 증가 또는 감소를 검출하는 제2 메신저 검정, 단백질-리간드 결합을 측정하는 결합 검정, 항체-항원 상호작용을 측정하는 면역검정). 본 발명에 따른 리간드에는 수용체에 결합할 수 있는 임의의 뉴클레오티드, 항체, 항원, 효소, 웹티드, 폴리웹티드, 소분자 또는 핵산이 포함된다. 본 발명의 방법에 따라, 리간드 및 수용체는 (예를 들어, 공유 결합 또는 수소 결합을 통해, 또는 예를 들어 단백질과 리간드 간의 상호작용 및 항체와 항원 또는 단백질 서브유니트 간의 상호작용을 통해) 상호 간에 특이적으로 결합한다. 하나 이상의 V_{HH} 도메인을 함유하는 다가 및 다중특이적 폴리웹티드, 및 이의 제조를 위해, 또한 문헌[Conrath et al., J. Biol. Chem., Vol. 276, 10. 7346-7350, 2001]; 문헌[Muyldermaans, Reviews in Molecular Biotechnology 74 (2001), 277-302]뿐만 아니라; 예를 들면 WO 제96/34103호 및 WO 제99/23221호를 참조한다. 본 발명의 일부 구체적인 다중특이적 및/또는 다가 폴리웹티드의 일부 다른 예는 본원에 언급된 특허 출원(Ablynx N.V.)에서 찾아볼 수 있다.

[0950] 본 발명의 다중특이적 폴리웹티드의 바람직하나 비제한적인 한 예는 하나 이상의 본 발명의 나노바디 및 증가된 반감기를 위해 제공된 하나 이상의 나노바디를 포함한다. 이러한 나노바디는 예를 들면 혈청 단백질, 특히 인간 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 티록신-결합 단백질, (인간) 트랜스페린(transferrin), 피브리노겐(fibrinogen), 면역글로불린, 예컨대 IgG, IgE 또는 IgM, 또는 WO 제04/003019호에 열거된 혈청 단백질에 대해 유도된 나노바디일 수 있다. 이들 중, 혈청 알부민(특히 인간 혈청 알부민) 또는 IgG(특히 인간 IgG, 예를 들면 문헌[Muyldermaans, 이하 상기와 동일함]에 기재된 나노바디 VH-1)에 결합할 수 있는 나노바디가 특히 바람직하다(예를 들면, 마우스 또는 영장류에서의 실험의 경우, 개별적으로 마우스 혈청 알부민(MSA: mouse serum albumin) 또는 상기 영장류로부터의 혈청 알부민에 대해 유도된 나노바디 또는 이와 교차-반응성인 나노바디가 사용될 수 있음. 그러나, 약학적 용도를 위해, 인간 혈청 알부민 또는 인간 IgG에 대해 유도된 나노바디가 대체적으로 바람직함). 증가된 반감기를 제공하고 본 발명의 폴리웹티드에 사용될 수 있는 나노바디로는 WO 제04/041865호, WO 제06/122787호, 및 Ablynx N.V.에 의해 출원된 추가의 특허 출원, 예컨대 상기 언급된 특허 출원에 기재된 혈청 알부민에 대해 유도된 나노바디가 포함된다.

[0951] 예를 들면, 본 발명에 사용하기 위한 증가된 반감기를 제공하는 일부 바람직한 나노바디로는 혈청 알부민의 FcRn으로의 결합에 관여되지 않는 (인간) 혈청 알부민 상의 아미노산 잔기에 결합할 수 있는 나노바디(예를 들면, WO 제06/0122787호 참조; 혈청 알부민의 도메인 III의 일부를 형성하지 않는 혈청 알부민 상의 아미노산 잔기에 결합가능한 나노바디(예를 들면, WO 제06/0122787호 참조); 증가된 반감기를 가지거나 제공할 수 있는 나노바디(예를 들면, 본원에 언급된 미국 가특허 출원 제60/843,349호(Ablynx N.V.) 참조); 하나 이상의 종의 포유동물, 특히 하나 이상의 종의 영장류(예컨대, 제한없이, 마카카 속으로부터의 원숭이(예컨대, 특히, 사이노몰구스 원숭이(마카카 파시콜라리스) 및/또는 레서스 원숭이(마카카 몰라타)) 및 개코원숭이(파피오 우르시너스))로부터의 혈청 알부민과 교차-반응성인 인간 혈청 알부민에 대해 유도된 나노바디(예를 들면, 미국 가특허 출원 제60/843,349호(Ablynx N.V.) 참조); pH 독립적 방식으로 혈청 알부민에 결합될 수 있는 나노바디(예를 들면, 미국 가특허 출원 제60/850,774호(Ablynx N.V.) 참조) 및/또는 조건적 결합제인 나노바디(예를 들면, 미국

가특허 출원 제60/850,775호(Ablynx N.V.) 참조)가 포함된다.

- [0952] 증가된 반감기를 제공하고 본 발명의 폴리펩티드에 사용될 수 있는 일부 특히 바람직한 나노바디로는 WO 제06/122787호에 개시된 나노바디 ALB-1 내지 ALB-10(표 II 및 III 참조)가 포함되고, 이중 ALB-8(WO 제06/122787호의 서열 번호 62)이 특히 바람직하다.
- [0953] 본 발명의 구체적이나 비제한적인 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 본 발명의 하나 이상의 나노바디 이외에, 인간 혈청 알부민에 대해 유도된 하나 이상의 나노바디를 함유한다.
- [0954] 일반적으로, 하나 이상의 본 발명의 나노바디를 함유하고 반감기가 증가된 본 발명의 임의의 폴리펩티드, 및 반감기가 증가된 본 발명의 나노바디 또는 이러한 폴리펩티드의 임의의 유도체는, 바람직하게, 본 발명의 상응하는 나노바디 자체에 비하여, 1.5배 이상, 바람직하게는 2배 이상, 예컨대 5배 이상, 예를 들면 10배 이상 또는 20배 이상 더 큰 반감기를 가진다. 예를 들면, 반감기가 증가된 이러한 유도체 또는 폴리펩티드는, 본 발명의 상응하는 나노바디 자체에 비하여, 1시간 초과, 바람직하게는 2시간 초과, 보다 바람직하게는 6시간 초과, 예컨대 12시간 초과, 또는 24시간, 48시간 또는 72시간 더 초과하여 증가된 반감기를 가질 수 있다.
- [0955] 본 발명의 바람직하나 비제한적인 양태에서, 이러한 유도체 또는 폴리펩티드는 약 12시간 이상, 바람직하게는 24시간 이상, 보다 바람직하게는 48시간 이상, 보다 더 바람직하게는 72시간 이상의 인간에서의 혈청 반감기를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 이러한 유도체 또는 폴리펩티드는 5일 이상(예컨대 약 5 내지 10일), 바람직하게는 9일 이상(예컨대 약 9 내지 14일), 보다 바람직하게는 약 10일 이상(예컨대 약 10 내지 15일), 또는 약 11일 이상(예컨대 약 11 내지 16일), 보다 바람직하게는 약 12일 이상(예컨대 약 12 내지 18일 이상), 또는 14일 초과(예컨대 약 14 내지 19일)의 반감기를 가질 수 있다.
- [0956] 본 발명의 한 양태에 따라서, 폴리펩티드는 생체내 폴리펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있는 하나 이상의 분자에 결합가능하다.
- [0957] 본 발명의 폴리펩티드는 분해 및/또는 소거 또는 소실을 억제하는 분자에 결합함으로써 생체내에서 안정화되고, 이들의 반감기는 증가된다. 전형적으로, 이러한 분자는 생체내에서 그 자체로 긴 반감기를 갖는 자연 발생 단백질이다.
- [0958] 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드의 또 다른 바람직하나 비제한적인 예는 하나 이상의 본 발명의 나노바디, 및 본 발명의 폴리펩티드를 특정한 조직, 세포, 또는 세포의 부분 또는 격실에 대해 유도하고/하거나 본 발명의 폴리펩티드가 이에 침투하거나 진입할 수 있도록 허용하고/하거나, 생물학적 장벽, 예컨대 세포막, 세포층, 예컨대 상피 세포층, 종양, 예컨대 고형 종양, 또는 혈뇌-장벽을 침투하거나 가로지르도록 허용하는 하나 이상의 나노바디를 포함한다. 이러한 나노바디의 예로는 원하는 기관, 조직 또는 세포의 특이적 세포-표면 단백질, 마커 또는 에피토프(예를 들면, 종양 세포와 연관된 세포 표면 마커), 및 WO 제02/057445호 및 WO 제06/040153호에 기재된 단일-도메인 뇌 표적화 항체 단편(이중 FC44(WO 제06/040153호의 서열 번호 189) 및 FC5(WO 제06/040154호의 서열 번호 190)가 가장 바람직한 예임)에 대해 유도된 나노바디가 포함된다.
- [0959] 본 발명의 폴리펩티드에서, 하나 이상의 나노바디 및 하나 이상의 폴리펩티드는 (예를 들면, WO 제99/23221호에 기재된 바와 같이) 서로 직접적으로 연결되고/되거나, 하나 이상의 적합한 이격자 또는 링커, 또는 이의 임의의 조합을 통해 여 서로에게 연결될 수 있다.
- [0960] 다가 및 다중특이적 폴리펩티드에 사용하기에 적합한 이격자 또는 링커는 당업자에게 명백할 것이고, 일반적으로 아미노산 서열을 연결시키기 위해 당분야에 사용되는 임의의 링커 또는 이격자일 수 있다. 바람직하게, 상기 링커 또는 이격자는 약학적 용도를 위해 의도되는 단백질 또는 폴리펩티드를 작성하는데 사용하기에 적합하다.
- [0961] 일부 특히 바람직한 이격자로는 항체 단편 또는 항체 도메인을 연결시키기 위해 당분야에 사용되는 이격자 및 링커가 포함된다. 이들로는 상기 인용된 일반적 배경기술에 언급된 링커뿐만 아니라, 예를 들면 디아바디 또는 ScFv 단편을 작성하기 위해 당분야에 사용되는 링커가 포함된다(그러나, 이와 관련하여, 디아바디 및 ScFv 단편에서, 사용된 링커 서열은 적절한 V_H 및 V_L 도메인이 함께 완전한 항원-결합 부위를 형성하도록 허용하는 길이, 가요성 정도 및 다른 특성을 가져야 하는 반면, 각 나노바디는 그 자체로 완전한 항원-결합 부위를 형성하므로 본 발명의 폴리펩티드에 사용되는 링커의 길이 또는 가요성에 대해 특별한 제한이 없음을 주지해야 함).
- [0962] 예를 들면, 링커는 적합한 아미노산 서열, 특히 1 내지 50개, 바람직하게는 1 내지 30개, 예컨대 1 내지 10개 아미노산 잔기의 아미노산 서열일 수 있다. 이러한 아미노산 서열의 일부 바람직한 예로는 gly-ser 링커, 예를 들면 (gly_xser_y)_z 유형의 링커, 예컨대 예를 들면 WO 제99/42077호에 기재된 바와 같은 (gly₄ser)₃ 또는

(gly₃ser₂)₃, 및 본원에 언급된 특허 출원(Ablynx)에 기재된 GS30, GS15, GS9 및 GS7 링커(예를 들면, WO 제06/040153호 및 WO 제06/122825호 참조)뿐만 아니라, 헌지 유사 영역, 예컨대 자연 발생 중쇄 항체의 헌지 영역 또는 유사 서열(예컨대 WO 제94/04678호에 기재됨)일 수 있다.

[0963] 일부 특히 바람직한 다른 링커는 폴리-알라닌(예컨대 AAA)뿐만 아니라, 링커 GS30(WO 제06/122825호의 서열 번호 85) 및 GS9(WO 제06/122825호의 서열 번호 84)이다.

[0964] 다른 적합한 링커는 일반적으로 유기 화합물 또는 중합체, 특히 약학적 용도를 위해 단백질에 사용하기에 적합한 것들을 포함한다. 예를 들면, 폴리(에틸렌글리콜) 잔기가 항체 도메인을 연결시키기 위해 사용되어 왔고, 예를 들면 WO 제04/081026호를 참조한다.

[0965] 사용된 링커(들)의 길이, 가요성도 및/또는 (중요하진 않지만, 대체적으로 ScFv 단편에 사용되는 링커에 대해서와 같은) 다른 특성이 본 발명의 최종 폴리펩티드의 특성, 제한되지 않지만 예컨대 GPCR, 또는 하나 이상의 다른 항원에 대한 친화도, 특이성 또는 결합력에 어떤 영향을 미칠 수 있음을 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본원의 개시내용에 기초하여, 당업자는 임의적으로는 일부 제한된 일상적 실험 이후에 본 발명의 특정 폴리펩티드에 사용하기 위한 최적의 링커(들)를 결정할 수 있을 것이다.

[0966] 예를 들면, 다량체성 항원(예컨대 다량체성 수용체 또는 다른 단백질)에 대해 유도된 나노바디를 포함하는 본 발명의 다가 폴리펩티드에서, 링커의 길이 및 가요성은 폴리펩티드에 존재하는 본 발명의 나노바디 각각이 다량체의 각각의 서브유닛 상의 항원 결정자에 결합하는 것을 허용하도록 하는 것이 바람직하다. 유사하게, 동일한 항원 상의 2개 이상의 상이한 항원 결정자(예를 들면, 항원의 상이한 에피토프 및/또는 다량체 수용체, 통로 또는 단백질의 상이한 서브유닛)에 대해 유도된 나노바디를 포함하는 본 발명의 다중특이적 폴리펩티드에서, 링커의 길이 및 가요성은 각 나노바디가 이의 의도된 항원 결정자에 결합하는 것을 허용하도록 하는 것이 바람직하다. 다시, 본원의 개시내용에 기초하여, 당업자는 임의적으로는 일부 제한된 일상적 실험 이후에 본 발명의 특정 폴리펩티드에 사용하기 위한 최적의 링커(들)를 결정할 수 있을 것이다.

[0967] 또한 사용된 링커가 하나 이상의 다른 바람직한 특성 또는 작용성을 본 발명의 폴리펩티드에 부여하고/하거나, 유도체의 형성 및/또는 작용기의 부착을 위한 하나 이상의 부위를 제공하는 것(예를 들면, 본 발명의 나노바디의 유도체에 대해 본원에 기재된 바와 같은)은 본 발명의 범주 내에 있다. 예를 들면, 하나 이상의 하전된 아미노산 잔기(상기 표 A-2 참조)를 함유하는 링커는 개선된 친수성 특성을 제공할 수 있는 반면, 작은 에피토프 또는 태그를 형성하거나 함유하는 링커는 검출, 동정 및/또는 정제를 위해 사용될 수 있다. 이 역시, 본원의 개시내용에 기초하여, 당업자는 임의적으로는 일부 제한된 일상적 실험 이후에 본 발명의 특정 폴리펩티드에 사용하기 위한 최적의 링커(들)를 결정할 수 있을 것이다.

[0968] 마지막으로, 2개 이상의 링커가 본 발명의 폴리펩티드에 사용되는 경우, 이들 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. 다시, 본원의 개시내용에 기초하여, 당업자는 임의적으로는 일부 제한된 일상적 실험 이후에 본 발명의 특정 폴리펩티드에 사용하기 위한 최적의 링커(들)를 결정할 수 있을 것이다.

[0969] 통상적으로, 발현 및 생산의 간편성을 위해, 본 발명의 폴리펩티드는 선형 폴리펩티드일 것이다. 그러나, 본 발명은 그것의 가장 광범위한 의미에서 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 본 발명의 폴리펩티드가 3개 이상의 나노바디를 포함하는 경우, 이들을 3개 이상의 "팔"(각각의 "팔"은 나노바디에 연결됨)을 갖는 링커를 사용하여 연결시켜, "성상(star-shaped)" 구성을 제공할 수 있다. 또한 대체적으로 덜 바람직하나 원형 구성을 사용할 수도 있다.

[0970] 본 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 나노바디의 유도체와 본질적으로 유사할 수 있는 본 발명의 폴리펩티드의 유도체를 포함한다.

[0971] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리펩티드로 "본질적으로 구성된" 단백질 또는 폴리펩티드를 포함한다(여기서 "본질적으로 구성된"이란 말은 상기 본원에 지시된 바와 본질적으로 동일한 의미를 가짐).

[0972] 본 발명의 한 양태에 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 정의된 바와 같이 본질적으로 단리된 형태이다.

[0973] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디, 폴리펩티드 및 핵산은, 본원의 추가의 개시내용으로부터 당업자에게 명백한 바와 같이, 자체 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 나노바디 및 폴리펩티드는 항체의 제조, 특히 항체 단편(제한되지 않지만 (단일) 도메인 항체 및 ScFv 단편이 포함됨)의 제조에 대해 자체 공지된 임의의 방식으로 제조될 수 있다. 아미노산 서열, 나노바디, 폴리펩티드 및 핵산을 제조하기 위한 바람직하나 비제한적인 일부 방법으로는 본원에 기재된 방법 및 기법이 포함된다.

- [0974] 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드를 제조하기 위한 특히 유용한 한가지 방법은 일반적으로:
- [0975] i) 적합한 숙주 세포 또는 숙주 유기체(또한 본원에 "본 발명의 숙주"로 지칭됨) 또는 또 다른 적합한 발현 시스템에서 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산(또한 본원에 "본 발명의 핵산"으로 지칭됨)을 발현시키는 단계; 및 임의적으로 후속되는
- [0976] ii) 이렇게 수득된 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 단리 및/또는 정제하는 단계를 포함한다.
- [0977] 특히, 이러한 방법은:
- [0978] i) 본 발명의 숙주가 하나 이상의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드를 발현 및/또는 생산하도록 하는 조건 하에 상기 본 발명의 숙주를 배양 및/또는 유지시키는 단계; 및 임의적으로 후속되는
- [0979] ii) 이렇게 수득된 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 단리 및/또는 정제하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0980] 본 발명의 핵산은 단일 또는 이중 가닥 DNA 또는 RNA일 수 있고, 바람직하게는 이중 가닥 DNA의 형태이다. 예를 들면, 본 발명의 뉴클레오티드 서열은 계놈성(genomic) DNA, cDNA 또는 합성 DNA(예컨대 의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서 발현되기에 특히 적합한 코돈 이용성을 갖는 DNA)일 수 있다.
- [0981] 본 발명의 한 양태에 따라서, 본 발명의 핵산은 본원에 정의된 바와 같이 본질적으로 단리된 형태이다.
- [0982] 본 발명의 핵산은 또한 벡터, 예컨대 플라스미드, 코스미드(cosmid) 또는 YAC의 형태이고, 이에 존재하고/하거나, 이의 일부일 수 있고, 이는 다시 본질적으로 단리된 형태일 수 있다.
- [0983] 본 발명의 핵산은, 본원에 제공된 본 발명의 폴리펩티드를 위한 아미노산 서열에 대한 정보에 기초하여, 자체 공지된 방식으로 제조되거나 수득될 수 있고/있거나, 적합한 천연 공급원으로부터 단리될 수 있다. 유사체를 제공하기 위해, 자연 발생 V_{III} 도메인을 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 예를 들면 부위 지정 돌연변이생성을 거쳐, 상기 유사체를 코딩하는 본 발명의 핵산을 제공할 수 있다. 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 핵산을 제조하기 위해, 또한 수개의 뉴클레오티드 서열, 예컨대 나노바디를 코딩하는 하나 이상의 뉴클레오티드 서열, 및 예를 들면 하나 이상의 링커를 코딩하는 핵산이 함께 적합한 방식으로 연결될 수 있다.
- [0984] 본 발명의 핵산을 생성하기 위한 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 제한되지 않지만, 예를 들면 자동화된 DNA 합성; 부위 지정 돌연변이생성; 2개 이상의 자연 발생 및/또는 합성 서열(또는 이의 2개 이상의 부분)의 조합; 끝이 절단된(truncated) 발현 생성물의 발현을 유도하는 돌연변이의 도입; 하나 이상의 제한 부위의 도입(예를 들면, 적합한 제한 효소를 사용하여 쉽게 소화 및/또는 결찰될 수 있는 카세트(cassette) 및/또는 영역을 생성하기 위함), 및/또는 하나 이상의 "미스매치된" 프라이머를 사용하는 PCR 반응에 의한 돌연변이의 도입이 포함될 수 있다. 이들 및 다른 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 다시 표준 편람, 예컨대 상기 언급된 문헌 [Sambrook et al.] 및 문헌[Ausubel et al.]뿐만 아니라, 하기 실시예를 참조한다.
- [0985] 본 발명의 핵산은 또한, 당분야의 당업자에게 명백한 바와 같이, 유전자 구성물의 형태일 수 있고, 이에 존재하고/하거나 이의 일부일 수 있다. 일반적으로, 이러한 유전자 구성물은, 임의적으로는 자체 공지된 유전자 구성물의 하나 이상의 요소, 예컨대 예를 들면 하나 이상의 적합한 조절 요소(예컨대 적합한 프로모터(들), 인해서(들), 터미네이터(terminator)(들), 등) 및 본원에 지칭된 유전자 구성물의 추가의 요소에 연결되는 하나 이상의 본 발명의 핵산을 포함한다. 하나 이상의 본 발명의 핵산을 포함하는 이러한 유전자 구성물은 또한 본원에 "본 발명의 유전자 구성물"로서 지칭될 것이다.
- [0986] 본 발명의 유전자 구성물은 DNA 또는 RNA일 수 있고, 바람직하게는 이중-가닥 DNA이다. 본 발명의 유전자 구성물은 또한 의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체의 변형에 적합한 형태, 의도된 숙주 세포의 계놈 DNA내로 통합(integration)되기에 적합한 형태, 또는 의도된 숙주 유기체에서 독립적으로 복제, 유지 및/또는 승계(inheritance)하기에 적합한 형태일 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 유전자 구성물은 벡터, 예컨대 예를 들면 플라스미드, 코스미드, YAC, 바이러스성 벡터 또는 트랜스포슨(transposon)의 형태일 수 있다. 특히, 벡터는 발현 벡터, 즉 시험관내 및/또는 생체내에서(예를 들면, 적합한 숙주 세포, 숙주 유기체 및/또는 발현 시스템에서) 발현을 제공할 수 있는 벡터일 수 있다.
- [0987] 바람직하나 비제한적인 양태에서, 본 발명의 유전자 구성물은

- [0988] i) 하나 이상의 본 발명의 핵산; 이에 작동적으로 연결된
- [0989] ii) 하나 이상의 조절 요소, 예컨대 프로모터 및 임의적으로는 적합한 터미네이터; 및 임의적으로는 또한
- [0990] iii) 자체 공지된 유전자 구성물의 하나 이상의 추가의 요소를 포함하고;
- [0991] 여기서, "조절 요소", "프로모터", "터미네이터" 및 "작동적으로 연결된"이란 용어는 당분야에서 그들의 일반적인 (본원에 추가로 기재된 바와 같은) 의미를 가지고; 여기서 유전자 구성물에 존재하는 상기 "추가의 요소"는 예를 들면 3'- 또는 5'-UTR 서열, 리더 서열, 선택 마커, 발현 마커/리포터(reporter) 유전자, 및/또는 변형 또는 통합(의 유효성)을 촉진시키거나 증가시킬 수 있는 요소일 수 있다. 이러한 유전자 구성물에 적합한 이들 및 다른 요소는 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 사용된 구성물의 유형, 의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체, 본 발명의 원하는 뉴클레오티드 서열이 발현되는 방식(예를 들면, 구조적(constitutive), 일시적(transient) 또는 유도적(inducible) 발현을 통해); 및/또는 사용된 변형 기법에 좌우될 수 있다. 예를 들면, 항체 및 항체 단편(제한되지 않지만 (단일) 도메인 항체 및 ScFv 단편이 포함됨)의 발현 및 생산을 위해 자체 공지된 조절 서열, 프로모터 및 터미네이터가 본질적으로 유사한 방식으로 사용될 수 있다.
- [0992] 바람직하게, 본 발명의 유전자 구성물에서, 상기 하나 이상의 본 발명의 핵산 및 상기 조절 요소, 및 임의적으로는 상기 하나 이상의 추가의 요소는 서로 "작동적으로 연결"되고, 이는 일반적으로 이들이 서로에 대해 작용적 관계임을 의미한다. 예를 들면, 프로모터가 코딩 서열의 전사 및/또는 발현을 개시하거나 달리는 제어/조절 할 수 있다면, 이러한 프로모터는 코딩 서열에 "작동적으로 연결"된 것으로 간주된다(여기서, 상기 코딩 서열은 상기 프로모터의 "제어하"에 있는 것으로 이해되어야 함). 일반적으로, 2개의 뉴클레오티드 서열이 작동적으로 연결되는 경우, 이들은 동일한 배향에 놓이고, 대체적으로 또한 동일한 판독 프레임에 있을 것이다. 필요하지 않을 수 있으나, 이들은 대체적으로 본질적으로 인접할 것이다.
- [0993] 바람직하게, 유전자 구성물의 조절 및 추가의 요소는 이들이 의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서 이들의 의도된 생물학적 기능을 제공할 수 있도록 한다.
- [0994] 예를 들면, 프로모터, 인핸서 또는 터미네이터는 의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서 "작동가능"해야 하고, 이는 (예를 들면) 상기 프로모터가 (본원에 정의된 바와 같이) 작동가능하게 연결된 뉴클레오티드 서열, 예컨대 코딩 서열의 전사 및/또는 발현을 개시하거나 달리는 제어/조절할 수 있어야 함을 의미한다.
- [0995] 특히 바람직한 일부 프로모터로는, 본원에 언급된 숙주 세포에서 발현하기 위한 자체 공지된 프로모터; 특히 박테리아 세포에서 발현하기 위한 프로모터, 예컨대 본원에 언급되고/되거나 실시예에서 사용된 프로모터가 포함되나, 이들에 제한되지 않는다.
- [0996] 선택 마커는, 적절한 선택 조건 하에, 본 발명의 뉴클레오티드 서열로 (성공적으로) 형질전환된 숙주 세포 및/또는 숙주 유기체가 (성공적으로) 형질전환되지 않은 숙주 세포/유기체와 구별될 수 있도록 허용해야 한다. 이러한 마커의 바람직하나 비제한적인 일부 예는 항생물질(예컨대 카나마이신(kanamycin) 또는 앰피실린(ampicillin))에 내성을 제공하는 유전자, 내온성을 제공하는 유전자, 또는 숙주 세포 또는 숙주 유기체가 형질전환되지 않은 세포 또는 유기체의 생존에 필수적인 배지중의 특정 인자, 화합물 및/또는 (식품)성분의 부재 하에 유지될 수 있도록 허용하는 유전자이다.
- [0997] 리더 서열은 (의도된 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서) 원하는 변역후 변형을 허용하고/하거나, 전사된 mRNA가 세포의 원하는 부분 또는 세포기관을 지정하도록 해야 한다. 리더 서열은 또한 상기 세포로부터 발현 생성물이 분비되는 것을 허용할 수 있다. 따라서, 리더 서열은 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서 작동가능한 임의의 프로-, 프리- 또는 프리프로-서열일 수 있다. 리더 서열은 박테리아 세포에서 발현하기 위해 필요하지 않을 수 있다. 예를 들면, 항체 및 항체 단편(제한되지 않지만 단일 도메인 항체 및 ScFv 단편이 포함됨)의 발현 및 생산을 위해 자체 공지된 리더 서열은 본질적으로 유사한 방식으로 사용될 수 있다.
- [0998] 발현 마커 또는 리포터 유전자는, 숙주 세포 또는 숙주 유기체에서, 유전자 구성물(상에 존재하는 유전자 또는 뉴클레오티드 서열)의 발현을 검출할 수 있도록 해야 한다. 발현 마커는 임의적으로는 발현된 생성물의 편재화를, 예컨대 세포의 특정 부분 또는 세포기관 및/또는 다세포 유기체의 특정 세포(들), 조직(들), 기관(들) 또는 부분(들)에서 허용할 수 있다. 이러한 리포터 유전자는 또한 본 발명의 아미노산 서열과의 단백질 융합물로서 발현될 수 있다. 일부 바람직하나 비제한적인 예로는 형광 단백질, 예컨대 GFP가 포함된다.
- [0999] 적합한 프로모터, 터미네이터 및 추가의 요소의 바람직하나 비제한적인 일부 예로는 본원에 언급된 숙주 세포에서의 발현을 위해 사용될 수 있는 것들, 특히 박테리아 세포에서의 발현에 적합한 것들, 예컨대 본원에 언급된

것들 및/또는 하기 실시예에 사용된 것들이 포함된다. 프로모터, 선택 마커, 리더 서열, 발현 마커 및 본 발명의 유전자 구성물에 존재하고/사용될 수 있는 추가의 요소-예컨대 터미네이터, 전사 및/또는 번역 인핸서 및/또는 통합 인자-의 일부 (추가의) 비제한적인 예를 위해, 표준 편람, 예컨대 상기 언급된 문헌[Sambrook et al.] 및 [Ausubel et al.]뿐만 아니라, WO 제95/07463호, WO 제96/23810호, WO 제95/07463호, WO 제95/21191호, WO 제97/11094호, WO 제97/42320호, WO 제98/06737호, WO 제98/21355호, US-A-제7,207,410호, US-A-제5,693,492호 및 EP 제1 085 089호를 참조한다. 다른 예는 당업자에게 명백할 것이다. 또한 상기 인용된 일반적 배경기술 및 본원에 인용된 추가의 문헌을 참조한다.

[1000] 본 발명의 유전자 구성물은 일반적으로 본 발명의 뉴클레오티드 서열(들)을 상기 기재된 하나 이상의 추가의 요소에, 예를 들면 표준 편람, 예컨대 상기 언급된 문헌[Sambrook et al.] 및 문헌 [Ausubel et al.]에 기재된 기법을 사용하여 적합하게 연결시킴으로써 제공될 수 있다.

[1001] 종종, 본 발명의 유전자 구성물은 본 발명의 뉴클레오티드 서열을 자체 공지된 적합한 (발현) 벡터에 삽입함으로써 수득될 것이다. 적합한 발현 벡터의 바람직하나 비제한적인 일부 예는 하기 실시예에 사용된 벡터뿐만 아니라 본원에 언급된 벡터이다.

[1002] 본 발명의 핵산 및/또는 본 발명의 유전자 구성물은 숙주 세포 또는 숙주 유기체를 형질전환시키기 위해, 즉 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩ти드의 발현 및/또는 생산을 위해 사용될 수 있다. 적합한 숙주 또는 숙주 세포는 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 임의의 적합한 진균류 세포, 원핵 세포 또는 진핵 세포, 또는 세포주 또는 임의의 적합한 진균류 유기체, 원핵 유기체 또는 진핵 유기체, 예를 들면:

[1003] - 박테리아 균주, 제한되지 않지만 예를 들면 그램-음성(gram-negative) 균주, 예컨대 에스케리치아 콜라이 (*Escherichia coli*) 균주; 프로테우스(*Proteus*) 균주, 예를 들면 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*) 균주; 슈도모나스(*Pseudomonas*) 균주, 예를 들면 슈도모나스 플루오레스نس(*Pseudomonas fluorescens*) 균주; 및 그램-양성(gram-positive) 균주, 예컨대 바실러스(*Bacillus*) 균주, 예를 들면 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 또는 바실러스 브레비스(*Bacillus brevis*) 균주; 스트렙토마이세스(*Streptomyces*) 균주, 예를 들면 스트렙토마이세스 리비단스(*Streptomyces lividans*); 스타필로코커스(*Staphylococcus*) 균주, 예를 들면 스타필로코커스 카르노소스(*Staphylococcus carnosus*) 균주; 및 락토코커스(*Lactococcus*) 균주, 예를 들면 락토코커스 락티스(*Lactococcus lactis*) 균주;

[1004] - 진균류 세포, 제한되지 않지만 예를 들면 트리코더마(*Trichoderma*), 예를 들면 트리코더마 리세이 (*Trichoderma reesei*); 뉴로스포라(*Neurospora*), 예를 들면 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*); 소르다리아(*Sordaria*), 예를 들면 소르다리아 마크로스포라(*Sordaria macrospora*); 아스페길러스(*Aspergillus*), 예를 들면 아스페길러스 니거(*Aspergillus niger*) 또는 아스페길러스 소제(*Aspergillus sojae*); 또는 다른 섬유상 진균류 종으로부터의 세포;

[1005] - 효모 세포, 제한되지 않지만 예를 들면 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 예를 들면 사카로마이세스 세레비제 (*Saccharomyces cerevisiae*); 스키조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*), 예를 들면 스키조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*); 피키아(*Pichia*), 예를 들면 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 또는 피키아 메탄올리카(*Pichia methanolica*); 한세눌라(*Hansenula*), 예를 들면 한세눌라 폴리모파(*Hansenula polymorpha*); 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*), 예를 들면 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*); 아르술라(*Arxula*), 예를 들면 아르술라 아데니노프란스(*Arxula adeninivorans*); 야로위아(*Yarrowia*), 예를 들면 야로위아 리포리티카(*Yarrowia lipolytica*) 종으로부터의 세포;

[1006] - 양서류 세포 또는 세포주, 예컨대 제노페스 우사이테스(*Xenopus oocytes*);

[1007] - 곤충 유래 세포 또는 세포주, 예컨대 인시류(*Lepidoptera*)로부터 유도된 세포/세포주, 제한되지 않지만 예를 들면 스포돕테라(*Spodoptera*) SF9 및 Sf21 세포, 또는 드로소필라(*Drosophila*)로부터 유도된 세포/세포주, 예컨대 슈나이더(*Schneider*) 및 Kc 세포;

[1008] - 식물 또는 식물 세포, 예를 들면 담배 식물; 및/또는

[1009] - 포유동물 세포 또는 세포주, 예를 들면 인간으로부터 유도된 세포 또는 세포주, 포유동물로부터의 세포 또는 세포주, 제한되지 않지만 예를 들면 CHO-세포, BHK-세포(예를 들면, BHK-21 세포) 및 인간 세포 또는 세포주, 예컨대 HeLa, COS(예를 들면, COS-7) 및 PER.C6 세포

[1010] 뿐만 아니라 항체 및 항체 단편(제한되지 않지만 (단일) 도메인 항체 및 ScFv 단편이 포함됨)의 발현 및 생산을

위해 자체 공지된 다른 숙주 또는 숙주 세포(이는 당업자에게 명백할 것임)이다. 또한 본원에 상기 인용된 일반적 배경 기술뿐만 아니라, 예를 들면 WO 제94/29457호; WO 제96/34103호; WO 제99/42077호; 문헌[Frenken et al., (1998), 이하 상기와 동일함]; 문헌[Riechmann and Muyldermaans, (1999), 이하 상기와 동일함]; 문헌[van der Linden, (2000), 이하 상기와 동일함]; 문헌[Thomassen et al., (2002), 이하 상기와 동일함]; 문헌[Joosten et al., (2003), 이하 상기와 동일함]; 문헌[Joosten et al., (2005), 이하 상기와 동일함]; 및 본원에 인용된 추가의 문헌을 참조한다.

[1011] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 다세포 유기체의 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관에서, 예를 들면 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해(예를 들면, 유전자 치료법으로서) 도입되고 발현될 수 있다. 이를 위하여, 본 발명의 뉴클레오티드 서열은 임의의 적합한 방식으로, 예를 들면 따라서(예를 들면, 리포솜을 사용하여) 또는 이들이 적합한 치료 백터 내로 삽입된 후(예를 들면, 레트로바이러스, 예컨대 아데노바이러스, 또는 파라보바이러스, 예컨대 아데노-연관된 바이러스로부터 유도된 후) 세포 또는 조직 내로 도입될 수 있다. 또한 당업자에게 명백한 바와 같이, 이러한 유전자 치료법은 본 발명의 핵심 또는 이를 코딩하는 적합한 유전자 치료 백터를 환자, 또는 환자의 특정 세포 또는 특정 조직 또는 기관에 투여함으로써 환자의 신체 내에서 제자리에 및/또는 생체 내에서 수행될 수 있거나; 또는 적합한 세포(종종 치료될 환자의 신체, 예컨대 외식된 임파구, 골수 흡인 또는 조직 생검으로부터 취해짐)는 본 발명의 뉴클레오티드 서열로 시험관내에서 처리된 다음 환자의 신체 내로 적합하게 (재)도입된다. 이들 모두는 당업자에게 공지된 유전자 치료 백터, 기법 및 전달 시스템을 사용하여 수행될 수 있고, 예를 들면 문헌[Culver, K. W., "Gene Therapy", 1994, p. xii, Mary Ann Liebert, Inc., Publishers, New York, N.Y.]; 문헌[Giordano, Nature F Medicine 2 (1996), 534-539]; 문헌[Schaper, Circ. Res. 79 (1996), 911-919]; 문헌[Anderson, Science 256 (1992), 808-813]; 문헌[Verma, Nature 389 (1994), 239]; 문헌[Isner, Lancet 348 (1996), 370-374]; 문헌[Muhlhauser, Circ. Res. 77 (1995), 1077-1086]; 문헌[Onodera, Blood 91; (1998), 30-36]; 문헌[Verma, Gene Ther. 5 (1998), 692-699]; 문헌[Nabel, Ann. N.Y. Acad. Sci.: 811 (1997), 289-292]; 문헌[Verzeletti, Hum. Gene Ther. 9 (1998), 2243-51]; 문헌[Wang, Nature Medicine 2 (1996), 714-716]; WO 제94/29469호; WO 제97/00957호, US 제5,580,859호; US 제5,5895466호; 또는 문헌[Schaper, Current Opinion in Biotechnology 7 (1996), 635-640]에 기재되어 있다. 예를 들면, ScFv 단편의 제자리 발현(문헌[Afanasieva et al., Gene Ther., 10, 1850-1859 (2003)]) 및 디아바디의 제자리 발현(문헌[Blanco et al., J. Immunol., 171, 1070-1077 (2003)])은 당분야에 기재되어 있다.

[1012] 세포에서 나노바디의 발현을 위해, 이들은 또한, 예를 들면 WO 제94/02610호, WO 제95/22618호 및 US-A-제7004940호; WO 제03/014960호; 문헌[Cattaneo, A. & Biocca, S. (1997) Intracellular Antibodies: Development and Applications. Landes and Springer-Verlag]; 및 문헌[Kontermann, Methods 34, (2004), 163-170]에 기재된 바와 같이, 소위 "인터바디"로서 발현될 수 있다.

[1013] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 예를 들면 유전자도입 포유동물에서의 유즙, 예를 들면 토끼, 소, 염소 또는 양의 유즙에서(포유동물내로의 유전자도입을 위한 일반적 기법을 위해 예를 들면 US-A-제6,741,957호, US-A-제6,304,489호 및 US-A-제6,849,992호 참조), 식물 또는 식물의 부분, 제한되지 않지만 예를 들면 이들의 잎, 꽃, 과일, 씨앗, 뿌리 또는 줄기(turber)(예를 들면, 담배, 옥수수, 대두 또는 자주개자리(alfalfa))에서, 또는 예를 들면 누에 봄비스 모리(*Bombyx mori*)의 번데기에서 생산될 수 있다.

[1014] 추가로, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 세포-유리 발현 시스템에서 발현 및/또는 생산될 수 있고, 이러한 시스템의 적합한 예는 당업자에게 명백할 것이다. 바람직하나 비제한적인 일부 예로는 맥아 시스템, 토끼 망상적혈구 용해물 또는 *E. coli* 주베이(*Zubay*) 시스템에서의 발현이 포함된다.

[1015] 상기 언급된 바와 같이, 나노바디 사용의 이점 중 하나는 이에 기초한 폴리펩티드가 적합한 박테리아 시스템에서의 발현을 통해 제조될 수 있고, 적합한 박테리아 발현 시스템, 백터, 숙주 세포, 조절 요소 등을 상기 인용된 문헌으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 그러나 본 발명은 그것의 가장 광범위한 의미에서 박테리아 시스템에서의 발현에 제한되지 않음을 주지해야 한다.

[1016] 바람직하게, 본 발명에서, 약학적 용도에 적합한 형태로 본 발명의 폴리펩티드를 제공하는 (생체내 또는 시험관내) 발현 시스템, 예컨대 박테리아 발현 시스템이 사용되고, 이러한 발현 시스템은 다시 당업자에게 명백할 것이다. 또한 당업자에게 명백한 바와 같이, 약학적 용도에 적합한 본 발명의 폴리펩티드는 웹티드 합성을 위한 기법을 사용하여 제조될 수 있다.

[1017] 산업적 규모로 생산하기 위해, 나노바디 또는 나노바디 함유 단백질 치료제의 (산업적) 생산을 위한 바람직한

이종기원의 숙주로는 대규모 발현/생산/발효, 특히 대규모 약학적(즉, GMP 등급) 발현/생산/발효에 적합한 E. 콜라이, 피키아 파스토리스, S. 세레비지에(*S. cerevisiae*) 균주가 포함된다. 이러한 균주의 적합한 예는 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 균주 및 생산/발현 시스템은 또한 바이오비트룸(Biovitrum)(스웨덴 옵살라 소재)과 같은 회사에 의해 입수 가능하다.

[1018] 대안으로, 포유동물 세포주, 특히 차이니즈 햄스터 난소(CHO: Chinese hamster ovary) 세포는 대규모 발현/생산/발효, 특히 대규모 약학적 발현/생산/발효에 사용될 수 있다. 다시, 이러한 발현/생산/발효 시스템은 또한 상기 언급된 일부 회사에 의해 입수 가능하다.

[1019] 특정 발현 시스템의 선택은 특정 번역후 변형, 보다 구체적으로 글리코실화를 위한 요건에 부분적으로 좌우될 것이다. 글리코실화가 요망되거나 요구되는 나노바디 함유 재조합 단백질의 생산은 발현된 단백질을 글리코실화 할 수 있는 포유동물 발현 숙주의 사용을 필요로 할 것이다. 이와 관련하여, 수득된 글리코실화 패턴(즉, 부착된 잔기의 종류, 수 및 위치)가 발현에 사용된 세포 또는 세포주에 좌우됨은 당업자에게 명백할 것이다. 바람직하게, 인간 세포 또는 세포주가 사용되거나(즉, 본질적으로 인간 글리코실화 패턴을 갖는 단백질을 유도함) 또 다른 포유동물 세포주가 사용되어 본질적으로 및/또는 기능적으로 인간 글리코실화와 동일하거나 적어도 인간 글리코실화와 유사한 글리코실화 패턴을 제공할 수 있다. 일반적으로, 원핵 숙주, 예컨대 E. 콜라이는 단백질을 글리코실화할 능력이 없고, 보다 하위 진핵생물, 예컨대 효모의 사용은 대체적으로 인간 글리코실화와 상이한 글리코실화 패턴을 유도한다. 그럼에도 불구하고, 모든 이전의 숙주 세포 및 발현 시스템은, 수득될 원하는 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드에 따라서, 본 발명에 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[1020] 따라서, 본 발명의 비제한적인 한 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 글리코실화된다. 본 발명의 또 다른 비제한적인 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 비글리코실화된다.

[1021] 본 발명의 바람직하나 비제한적인 한 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 박테리아 세포, 특히 대규모 약학적 생산에 적합한 박테리아 세포, 예컨대 상기 본원에 언급된 세포 균주에서 생산된다.

[1022] 본 발명의 바람직하나 비제한적인 또 다른 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 효모 세포, 특히 대규모 약학적 생산에 적합한 효모 세포, 예컨대 상기 본원에 언급된 종의 세포에서 생산된다.

[1023] 본 발명의 바람직하나 비제한적인 또 다른 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 포유동물 세포, 특히 인간 세포 또는 인간 세포주의 세포, 보다 특히 대규모 약학적 생산에 적합한 인간 세포 또는 인간 세포주의 세포, 예컨대 상기 본원에 언급된 세포주의 세포에서 생산된다.

[1024] 숙주 세포에서의 발현이 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드를 생산하기 위해 사용될 경우, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 세포내로 생산될 수 있고(예를 들면, 시토졸, 주변 세포질(periplasmic) 또는 봉입체(inclusion bodies) 내에서), 이어서 숙주 세포로부터 단리되고, 임의적으로는 추가로 정제되거나; 또는 세포외로 생산되고(예를 들면, 숙주 세포가 배양되는 배지내에서), 이어서 배지로부터 단리되고, 임의적으로는 추가로 정제된다. 진핵 숙주 세포가 사용될 경우, 세포의 생산이 대체적으로 바람직한데, 그 이유는 이것이 수득된 나노바디와 단백질의 추가의 단리 및 다운스트림 처리과정을 상당히 촉진시키기 때문이다. 박테리아 세포, 예컨대 상기 언급된 E. 콜라이는 정상적으로 소수 부류의 단백질, 예컨대 독소 및 용혈소를 제외하고는 단백질을 세포외로 배출하지 않고, E. 콜라이에서의 분비 생산은 내막을 가로질러 주변 세포질로 단백질을 전위시키는 것이다. 주변 세포질 생산은 시토졸 생산에 비하여 우수한 일부 이점을 제공한다. 예를 들면, 분비된 생성물의 N-말단 아미노산 서열은 특이적 신호 웨პ티다아제에 의해 분비 신호 서열이 분열된 이후 천연 유전자 생성물과 동일할 수 있다. 또한, 세포질에서에 비하여 주변 세포질에서 단백질분해효소 활성이 훨씬 낮은 것으로 나타난다. 또한, 단백질 정제는 주변 세포질에서의 보다 적은 오염 단백질에 기인하여 보다 더 단순하다. 또 다른 이점은 주변 세포질이 세포질에 비하여 보다 산화적인 환경을 제공하므로 적절한 이황화 결합이 형성될 수 있다는 점이다. 종종 E. 콜라이에서 과발현된 단백질이 소위 봉입체라고 불리는 불용성 응집체에서 발견된다. 이를 봉입체는 시토졸 또는 주변 세포질에 위치될 수 있고; 이를 봉입체로부터 생물학적 활성 단백질을 회수하기 위해 변성/재접합(refolding)이 요구된다. 치료적 단백질을 비롯한 많은 재조합 단백질은 봉입체로부터 회수된다. 대안으로, 당업자에게 명백한 바와 같이, 원하는 단백질, 특히 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 분비하도록 유전자적으로 변형된 박테리아의 재조합 균주가 사용될 수 있다.

- [1025] 따라서, 본 발명의 비제한적인 한 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 세포내로 생산되고 숙주 세포, 특히 박테리아 세포 또는 박테리아 세포중의 봉입체로부터 단리되는 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드다. 본 발명의 비제한적인 또 다른 양태에 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 세포외로 생산되고 숙주 세포가 배양되는 배지로부터 단리되는 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드다.
- [1026] 이들 숙주 세포와 함께 사용하기에 바람직하나 비제한적인 일부 프로모터로는,
- [1027] - E. 콜라이에서의 발현을 위해: lac 프로모터(및 이의 유도체, 예컨대 lacUV5 프로모터); 아라비노즈(arabinose) 프로모터; 파지 람다의 좌향(PL) 및 우향(PR) 프로모터; trp 오페론(operon)의 프로모터; 하이브리드(hybrid) lac/trp 프로모터(tac 및 trc); T7-프로모터(보다 구체적으로 T7-파지 유전자 10의 프로모터) 및 다른 T-파지 프로모터; Tn10 테트라사이클린 내성 유전자의 프로모터; 외생성 조절 오페레이터(operator) 서열의 하나 이상의 카페를 포함하는 상기 프로모터의 조작된 변이체;
- [1028] - S. 세레비지에에서의 발현을 위해: 구성적: ADH1(알코올 탈수소효소 1), ENO(에놀라아제(enolase)), CYC1(시토크롬(cytochrome) c 이소-1), GAPDH(글리세르알데히드-3-포스페이트 탈수소효소), PGK1(포스포글리세레이트 키나아제), PYK1(피루베이트 키나아제); 조절됨: GAL1, 10, 7(갈락토즈 대사 효소), ADH2(알코올 탈수소효소 2), PHO5(산 포스파타아제), CUP1(구리 메탈로티오네인(copper metallothionein)); 이종기원: CaMV(콜리플라워 모자이크 바이러스(mosaic virus) 35S 프로모터);
- [1029] - 피키아 파스토리스에서의 발현을 위해: AOX1 프로모터(알코올 산화효소 I);
- [1030] - 포유동물 세포에서의 발현을 위해: 인간 사이토메갈로바이러스(hCMV: 인간 cytomegalovirus) 조기반응(immediate early) 인핸서/프로모터; 2개의 테트라사이클린 오페레이터 서열을 함유하여 프로모터가 Tet 리프레서(repressor)에 의해 조절되는 인간 사이토메갈로바이러스(hCMV) 조기반응 프로모터 변이체; 단순포진 바이러스(Herpes Simplex Virus) 티미딘 키나아제(TK: thymidine kinase) 프로모터; 라우스 육종 바이러스 장기간 반복(RSV LTR: Rous Sarcoma Virus long terminal repeat) 인핸서/프로모터; 인간, 침팬지, 마우스 또는 래트로부터의 신장(elongation) 인자 1α(hEF-1α) 프로모터; SV40 초기(early) 프로모터; HIV-1 장기간 반복 프로모터; β-액틴(actin) 프로모터가 포함된다.
- [1031] 이들 숙주 세포와 사용하기에 바람직하나 비제한적인 일부 벡터로는:
- [1032] - 포유동물 세포에서 발현하기 위한 벡터: pMAMneo(클론테크(Clontech)), pcDNA3(인비트로겐(Invitrogen)), pMC1neo(스트라타겐(Stratagene)), pSG5(스트라타겐), EBO-pSV2-neo(ATCC37593), pBPV-1(8-2)(ATCC37110), pdBPV-MMTneo(342-12)(ATCC37224), pRSVgpt(ATCC37199), pRSVneo(ATCC37198), pSV2-dhfr(ATCC 37146), pUCTag(ATCC37460) 및 1ZD35(ATCC37565)뿐만 아니라, 바이러스 기반의 발현 시스템, 예컨대 아데노바이러스에 기초한 시스템;
- [1033] - 박테리아 세포에서의 발현을 위한 벡터: pET 벡터(노바젠(Novagen)) 및 pQE 벡터(퀴아젠(Qiagen));
- [1034] - 효모 또는 다른 진균류 세포에서의 발현을 위한 벡터: pYES2(인비트로겐) 및 피키아 발현 벡터(인비트로겐);
- [1035] - 곤충 세포에서의 발현을 위한 벡터: pBlueBacII(인비트로겐) 및 다른 바쿨로바이러스(baculovirus) 벡터;
- [1036] - 식물 또는 식물 세포에서의 발현을 위한 벡터: 예를 들면 콜리플라워 모자이크 바이러스 또는 담배 모자이크 바이러스, 아그로박테리움(*Agrobacterium*)의 적합한 균주에 기초한 벡터, 또는 Ti-플라스미드에 기초한 벡터가 포함된다.
- [1037] 이들 숙주 세포와 사용하기에 바람직하나 비제한적인 일부 분비 서열로는:
- [1038] - 박테리아 세포, 예컨대 E. 콜라이에서 사용하기 위해: PelB, Bla, OmpA, OmpC, OmpF, OmpT, St II, PhoA, PhoE, MalE, Lpp, LamB 등; TAT 신호 펩티드, 용혈소 C-말단 분비 신호;
- [1039] - 효모에서 사용하기 위해: α-교배 인자 프리프로-서열, 포스파타아제(pho1), 전화효소(Sue) 등;
- [1040] - 포유동물 세포에서 사용하기 위해: 표적 단백질이 진핵생물 기원인 경우 고유의 신호; 뮤린(murine) Ig κ-쇄 V-J2-C 신호 펩티드 등이 포함된다.
- [1041] 본 발명의 숙주 또는 숙주 세포를 형질전환하기에 적합한 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 의도된 숙주 세포/숙주 유기체 및 사용되는 유전자 구성물에 좌우될 수 있다. 다시 상기 언급된 편람 및 특허 출원을 참조한다.

- [1042] 형질전환 후, 본 발명의 뉴클레오티드 서열/유전자 구성물에 의해 성공적으로 형질전환된 이를 숙주 세포 또는 숙주 유기체를 검출 및 선택하는 단계가 수행될 수 있다. 이는 예를 들면 본 발명의 유전자 구성물에 존재하는 선택가능한 마커에 기초한 선택 단계, 또는 본 발명의 아미노산 서열의 검출을 포함하는 단계(예를 들면, 특이적 항체를 사용함)일 수 있다.
- [1043] 형질전환된 숙주 세포(이는 안정한 세포주 형태일 수 있음) 또는 숙주 유기체(이는 안정한 돌연변이주 또는 균주의 형태일 수 있음)는 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.
- [1044] 바람직하게, 이들 숙주 세포 또는 숙주 유기체는 이들이 (예를 들면, 적합한 조건 하에)(숙주 유기체의 경우: 하나 이상의 이의 세포 부분, 조직 또는 기관에서) 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 발현하거나 (적어도)발현가능하도록 한다. 본 발명은 또한 추가로 세포 분열 또는 유성 또는 무성 생식에 의해 수득될 수 있는, 본 발명의 숙주 세포 또는 숙주 유기체의 산물, 세대 및/또는 자손을 포함한다.
- [1045] 본 발명의 아미노산 서열의 발현을 생산/수득하기 위해, 형질전환된 숙주 세포 또는 형질전환된 숙주 유기체는 일반적으로 본 발명의 (원하는) 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 발현/생산되는 조건 하에 보존, 유지 및/또는 배양될 수 있다. 적합한 조건은 당업자에게 명백할 것이고, 대체적으로 사용되는 숙주 세포/숙주 유기체뿐만 아니라, (관련) 뉴클레오티드 서열의 발현을 제어하는 조절 요소에 좌우될 것이다. 다시, 본 발명의 유전자 구성물에 대한 문단에서 상기 언급된 편람 및 특허 출원을 참조한다.
- [1046] 일반적으로, 적합한 조건으로는 적합한 배지의 사용, 적합한 식품 공급원 및/또는 적합한 영양소의 존재, 적합한 온도의 사용, 및 임의적으로는 적합한 유도 인자 또는 화합물의 존재(예를 들면, 본 발명의 뉴클레오티드 서열이 유도성 프로모터의 제어하에 있는 경우)가 포함될 수 있고; 이들 모두는 당업자에 의해 선택될 수 있다. 다시, 이러한 조건 하에, 본 발명의 아미노산 서열은 구성적 방식으로, 일시적 방식으로, 또는 단지 적합하게 유도될 경우에만 발현될 수 있다.
- [1047] 또한, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 (우선) (상기 언급된 바와 같은) 미성숙 형태로 발생되고, 이는 이어서 사용된 숙주 세포/숙주 유기체에 따라서 번역후 변형을 거칠 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는, 사용된 숙주 세포/숙주 유기체에 따라서 글리코실화될 수 있다.
- [1048] 이어서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 숙주 세포/숙주 유기체로부터 및/또는 상기 숙주 세포 또는 숙주 유기체가 배양되는 배지로부터, 자체 공지된 단백질 단리 및/또는 정제 기법, 예컨대 (예비용) 크로마토그래피 및/또는 전기이동 기법, 차등 침전 기법, 친화도 기법(예를 들면, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드와 융합된 특이적인 분열가능한 아미노산 서열을 사용함) 및/또는 예비용 면역학적 기법(즉, 단리된 아미노산 서열에 대한 항체를 사용함)에 의해 단리될 수 있다.
- [1049] 일반적으로, 본 발명의 폴리펩티드는, 약학적 용도를 위해, 하나 이상의 본 발명의 폴리펩티드 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 보조제, 및 임의적으로는 하나 이상의 추가의 약학적으로 활성인 폴리펩티드 및/또는 화합물을 포함하는 약학적 제제 또는 조성물로서 제형화될 수 있다. 비제한적 예에 의해, 이러한 제형은 경구 투여, 비경구 투여(예컨대 정맥내, 근육내 또는 피하 투여 또는 정맥 주입에 의해), 국소 투여, 흡입, 피부 패치(patch), 이식물(implant), 콤비 등에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 이러한 적합한 투여 형태-이는 투여 방식에 따라 고체, 반고체 또는 액체일 수 있음-뿐만 아니라 이의 제조에 사용하기 위한 방법 및 담체는 당업자에게 명백할 것이고, 추가로 본원에 기재되어 있다.
- [1050] 따라서, 추가의 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 아미노산, 하나 이상의 본 발명의 나노바디 또는 하나 이상의 본 발명의 폴리펩티드 및 하나 이상의 적합한 담체, 희석제 또는 부형제(즉, 적합한 약학적 용도를 위해), 및 임의적으로는 하나 이상의 추가의 활성 물질을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [1051] 일반적으로, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로 제형화되고 투여될 수 있고, 이를 위해 예를 들면 상기 인용된 일반적 배경기술(특히 WO 제04/041862호, WO 제04/041863호, WO 제04/041865호 및 WO 제04/041867호)뿐만 아니라 표준 편람, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, USA (1990)] 또는 문헌[Remington, the Science and Practice of Pharmacy, 21th Edition, Lippincott Williams and Wilkins (2005)]을 참조한다.
- [1052] 예를 들면, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 종래의 항체 및 항체 단편(ScFv 및 디아바디) 및 다른 약학적으로 활성인 단백질에 대해 자체 공지된 임의의 적합한 방식으로 제형화되고 투여될 수 있다. 이

러한 제형 및 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 비경구 투여(예를 들면, 정맥내, 복막내, 피하, 근육내, 내강내(intraluminal), 동맥내 또는 척추관내(intrathecal) 투여) 또는 국소(즉, 경피 또는 피내) 투여에 적합한 제제가 포함된다.

[1053] 비경구 투여용 제제는 예를 들면 주입 또는 주사에 적합한 멸균 용액, 혼탁액, 분산액 또는 유화액일 수 있다. 이러한 제제에 적합한 담체 또는 희석제로는, 예를 들면, 제한없이, 멸균수 및 수성 완충액 및 용액, 예컨대 생리학적 포스페이트-완충된 염수, 링거 용액(Ringer's solutions), 텍스트로즈 용액, 및 헹크 용액(Hank's solution); 워터 오일(water oil); 글리세롤; 에탄올; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜뿐만 아니라, 광유, 동물유 및 식물유, 예를 들면 땅콩유, 대두유뿐만 아니라, 이의 적합한 혼합물이 포함된다. 대체적으로, 수성 용액 또는 혼탁액이 바람직할 것이다.

[1054] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 전달 유전자 치료 방법을 사용하여 투여될 수도 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,399,346호를 참조하고, 이는 전문이 본원에 참조 인용된다. 전달 유전자 치료 방법을 사용하여, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드를 코딩하는 유전자로 형질감염된 1차 세포는 추가로 표적 특이적 기관, 조직, 이식편, 종양 또는 세포에 조직 특이적인 프로모터로 형질감염되고, 추가로 아세포적으로 편재화된 발현을 위한 신호 및 안정화 서열로 형질감염될 수 있다.

[1055] 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는, 예를 들면, 경구적으로, 약학적으로 허용되는 비히클(vehicle), 예컨대 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 전신적으로 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐내로 봉입되거나, 정제로 압축되거나, 환자 식이 식품에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 하나 이상의 부형제와 조합되어, 섭취가능한 정제, 구강 정제, 트로키제(troche), 캡슐, 엘릭시르(elixir), 혼탁제, 시럽, 웨이퍼(wafer) 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드를 0.1% 이상 함유해야 한다. 조성물 및 제제중 이들의 백분율은, 물론 다양할 수 있고, 편리하게는 소정의 단위 투여형의 약 2 내지 약 60중량%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 양은 효과적인 투여량 수준이 수득될 수 있도록 한다.

[1056] 정제, 트로키, 환제, 캡슐 등은 또한 다음을 함유할 수 있고: 결합제, 예컨대 고무 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 자당, 과당, 락토즈 또는 아스파탐; 또는 풍미제, 예컨대 박하, 살리실산메틸, 또는 체리향이 첨가될 수 있다. 단위 투여형이 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예컨대 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 다양한 다른 물질은 코팅제로서 또는 그렇지 않으면 고체 단위 투여형의 물리적 형태를 변형시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제, 환제 또는 캡슐은 젤라틴, 밀납, 셀락(shellac) 또는 당류 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드, 감미제로서의 자당 또는 과당, 보존제, 염료, 메틸 및 프로필파라벤, 및 체리 또는 오렌지향과 같은 풍미제를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여형을 제조하는데 사용되는 임의의 물질은 사용되는 양으로 약학적으로 허용 가능하고 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 서방성 제제 및 장치내로 혼입될 수 있다.

[1057] 경구 투여를 위한 제제 및 제형에는 또한 본 발명의 구성물이 위 환경에 저항하여 소장으로 통과되도록 허용하는 장성(enteric) 코팅물이 제공될 수 있다. 보다 일반적으로, 경구 투여용 제제 및 제형은 위장관의 임의의 원하는 부분으로 전달되기 위해 적합하게 제형화될 수 있다. 또한 적합한 좌제는 위장관 내로 전달되기 위해 사용될 수 있다.

[1058] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복막내로 투여될 수 있다. 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 용액 및 이의 염은 물에서, 임의적으로는 무독성 계면활성제와 혼합되어 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 및 이의 혼합물, 및 오일에서 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 통상적인 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

[1059] 주사 또는 주입에 적합한 약학적 투여형으로는, 멸균 주사가능 또는 주입가능 용액 또는 분산액(임의적으로는 리포솜에 캡슐화됨)의 즉석 제조에 적용되는 활성 구성분을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산액 또는 멸균 분말이 포함될 수 있다. 모든 경우에, 최종 투여형은 멸균성 유체이고 제작 및 저장 조건 하에 안정하여야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 무독성 글리세릴 에스터, 및 이의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산

매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들면 리포솜의 형성, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미세물 작용은 다양한 항생제 및 항곰팡이제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 방지될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들면 당류, 완충제 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물은 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에서 사용함으로써 흡수가 연장될 수 있다.

[1060] 주사가능한 멜균 용액은 필요한 양의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드를, 필요할 경우 상기 나열된 다양한 다른 구성성분들과 적절한 용매내로 혼입시키고, 이어서 여과 멜균함으로써 제조된다. 주사가능한 멜균 용액의 제조를 위한 멜균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기법이고, 이는 활성 구성분 + 미리 멜균-여과된 용액에 존재하는 임의의 추가의 요망되는 구성성분의 분말을 산출한다.

[1061] 국소 투여를 위해, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 순수한 형태로, 즉 이들이 액체인 경우에 적용될 수 있다. 그러나, 일반적으로 이들을 고체 또는 액체일 수 있는 피부학적으로 허용되는 담체와 조합하여 피부에 조성물 또는 제형으로서 투여하는 것이 요망될 것이다.

[1062] 유용한 고체 담체로는 미분된 고체, 예컨대 활석, 클레이, 미세결정질 셀룰로즈, 실리카, 알루미나 등이 포함된다. 유용한 액체 담체로는 물, 하이드록시알킬 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 블렌드가 포함되고, 여기서 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 효과적인 수준으로, 임의적으로는 무독성 계면활성제의 도움으로 용해되거나 분산될 수 있다. 방향제 및 추가의 항미생물제와 같은 보조제가 첨가되어 소정의 용도를 위한 특성을 최적화할 수 있다. 생성된 액체 조성물은 흡수 패드로부터 적용되거나, 밴드 및 기타 드레싱(dressing)을 함침하기 위해 사용되거나, 펌프-유형 또는 에어로졸 스프레이기를 사용하여 환부에 분사될 수 있다.

[1063] 증점제, 예컨대 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스터, 지방 알코올, 변형된 셀룰로즈 또는 변형된 광물은 또한 액체 담체와 함께 사용되어, 사용자의 피부에 직접 적용하기 위한 퍼바를 수 있는 페이스트, 젤, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.

[1064] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드를 피부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 유용한 피부학적 조성물의 예는 당분야에 공지되어 있고; 예를 들면, 미국 특허 제4,608,392호(Jacquet et al.), 미국 특허 제4,992,478호(Geria), 미국 특허 제4,559,157호(Smith et al.) 및 미국 특허 제4,820,508호(Wortzman)를 참조한다.

[1065] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 유용한 투여량은 이들의 시험관내 활성, 및 동물 모델에서의 생체내 활성을 비교하여 결정될 수 있다. 마우스 및 기타 동물에서 유효 투여량의 인간으로의 외삽을 위한 방법은 당분야에 공지되어 있고; 예를 들면, 미국 특허 제4,938,949호를 참조한다.

[1066] 일반적으로, 액체 조성물, 예컨대 로션에서 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 농도는 약 0.1 내지 25 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 10 중량%이다. 반고체 또는 고체 조성물, 예컨대 젤 또는 분말에서의 농도는 약 0.1 내지 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 2.5 중량%이다.

[1067] 치료에 사용하기 위해 필요한 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 양은 선택된 특정 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드뿐만 아니라, 투여 경로, 치료될 증상의 성질, 및 환자의 연령 및 증상에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로 담당 의사 또는 임상학자의 재량일 것이다. 또한, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 투여량은 표적 세포, 종양, 조직, 이식편 또는 기관에 따라 좌우될 것이다.

[1068] 원하는 용량은 편리하게 단일 용량으로 존재하거나, 적절한 간격으로, 예를 들면 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로 투여되는 분할된 용량으로 존재할 수 있다. 하위-용량은 그 자체로, 예를 들면, 다수의 별개의 대충 이격된 투여로 추가로 분할될 수 있고; 예컨대 취입기로부터의 다중 흡입 또는 다수 방울의 눈으로의 적용이 있다.

[1069] 투여 계획은 장기간의 매일 치료를 포함할 수 있다. "장기간"은 적어도 2주, 바람직하게, 수 주, 수 개월, 또는 수 년의 기간을 의미한다. 이러한 투여 범위에서의 필수적인 변형은 당분야의 당업자에 의해 본원의 교시내용에 제공된 일상적 실험을 사용하여 결정될 수 있다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Martin, E. W., ed. 4), Mack Publishing Co., Easton, PA]을 참조한다. 투여량은 또한 임의의 복합적인 경우에 개인별 담당 의사에 의해 조정될 수 있다.

[1070] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 골 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것이고,

이러한 방법은 이러한 치료가 필요한 대상에게 약학적으로 허용되는 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [1071] 본 발명과 관련하여, "예방 및/또는 치료"라는 용어는 질환을 예방 및/또는 치료함을 포함할 뿐만 아니라, 일반적으로 질환의 개시를 방지하고, 질환의 진행을 둔화시키거나 역전시키고, 질환과 연관된 하나 이상의 증후의 개시를 방지하거나 둔화시키고, 질환과 연관된 하나 이상의 증후를 감소 및/또는 경감시키고, 질환 및/또는 이와 연관된 임의의 증후의 위중성 및/또는 기간을 감소시키고/시키거나, 질환 및/또는 이와 연관된 임의의 증후의 위중성의 추가의 증가를 방지하고, 질환에 의해 야기되는 임의의 생리학적 손상을 방지, 감소 또는 역전시킴, 및 치료되는 환자에게 유리한 임의의 약리학적 작용을 포함한다.
- [1072] 치료되는 대상은 임의의 온혈동물일 수 있으나, 특히 포유동물이고, 보다 특히 인간이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 치료되는 대상은 특히 본원에 언급된 질환 및 장애를 앓거나 이에 걸릴 위험이 있는 사람일 것이다.
- [1073] 본 발명은 GPCR, 이의 생물학적 또는 약리학적 활성, 및/또는 GPCR이 관여된 생물학적 경로 또는 신호와 연관된 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 치료가 필요한 대상에게 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 본 발명은 GPCR, 이의 생물학적 또는 약리학적 활성, 및/또는 GPCR이 관여된 생물학적 경로 또는 신호를 조절함으로써 치료될 수 있는 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 예방 및/또는 치료가 필요한 대상에게 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특히, 상기 약학적으로 효과적인 양은 GPCR, 이의 생물학적 또는 약리학적 활성, 및/또는 GPCR이 관여된 생물학적 경로 및 신호를 조절하기에 충분한 양; 및/또는 GPCR, 이의 생물학적 또는 약리학적 활성, 및/또는 GPCR이 관여된 생물학적 경로 또는 신호를 조절하기에 충분히 순환되도록 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드의 수준을 제공하는 양일 수 있다.
- [1074] 본 발명은 또한 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드를 환자에게 투여함으로써 예방 및/또는 치료될 수 있는 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 필요한 대상에게 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [1075] 보다 특히, 본 발명은 본원에 열거된 질환 및 질병으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 필요한 대상에게 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [1076] 또 다른 양태에서, 본 발명은 면역치료, 특히 수동적 면역치료를 위한 방법에 관한 것으로 상기 방법은 본원에 언급된 질환 및 장애를 앓거나 이에 걸릴 위험이 있는 대상에게 약학적으로 활성인 양의 본 발명의 아미노산 서열, 본 발명의 나노바디, 본 발명의 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [1077] 상기 방법에서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드 및/또는 이를 포함한 조성물은, 사용된 특정 약학적 제형 또는 조성물에 따라, 적합한 방식으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드 및/또는 이를 포함한 조성물은, 사용된 특정 약학적 제형 또는 조성물에 따라, 예를 들면 경구적으로, 복막내로(예를 들면, 정맥내로, 피하로, 근육내로, 또는 위장관을 우회하는 임의의 다른 투여 경로를 통해), 비강내로, 경피적으로, 국소적으로, 좌제의 의해, 흡입에 의해 투여될 수 있다. 임상학자는 적합한 투여 경로 및 이러한 투여에 사용되는 적합한 약학적 제형 또는 조성물을, 예방되거나 치료되는 질환 또는 장애, 및 임상학자에게 공지된 다른 인자에 따라 선택할 수 있을 것이다.
- [1078] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드, 및/또는 이를 포함한 조성물은 예방 또는 치료되는 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하기에 적합한 치료 요법에 따라 투여된다. 임상학자는 일반적으로, 예컨대 예방 또는 치료되는 질환 또는 장애, 치료되는 질환의 위중성 및/또는 이의 증후의 위중성, 사용되는 본 발명의 특정 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드, 특정 투여 경로 및 사용되는 약학적 제형 또는 조성물, 환자의 연령, 성별, 체중, 식이, 일반적 조건과 같은 요인, 및 임상학자에게 공지된 유사한 요인에 따라서, 적합한 치료 요법을 결정할 수 있을 것이다.
- [1079] 일반적으로, 치료 요법은 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드, 또는 이를 포함

한 하나 이상의 조성물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 양 또는 용량으로 투여하는 단계를 포함할 것이다. 투여하기 위한 특정 양(들) 또는 용량은 임상학자에 의해, 다시 상기 인용된 요인들에 기초하여 결정될 수 있다.

- [1080] 일반적으로, 본원에 언급된 질환 및 장애를 예방 및/또는 치료하기 위해, 치료되는 특정 질환 또는 장애, 사용되는 본 발명의 특정 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드의 효능, 특정 투여 경로, 및 사용되는 특정 제형 또는 조성물에 따라, 일반적으로 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는, 1 그램 내지 0.01 마이크로그램/체중 kg/1일, 바람직하게는 0.1 그램 내지 0.1 마이크로그램/체중 kg/1일, 예컨대 약 1, 10, 100 또는 1000 마이크로그램/체중 kg/1일의 양으로, 연속적으로(예를 들면, 주입에 의해), 단일 1일 용량으로서 또는 1일 동안 수회 분할된 용량으로서, 투여될 것이다. 임상학자는 일반적으로 본원에 언급된 요인들에 따라 적합한 1일 용량을 결정할 수 있을 것이다. 또한, 특정한 경우에, 임상학자는 예를 들면 상기 인용된 요인들 및 그것의 숙련된 판단에 기초하여 이러한 양으로부터 벗어나서 선택할 수 있음이 명백할 것이다. 일반적으로, 투여되는 양에 대한 일부 지침은, 본질적으로 동일한 경로를 통해 투여되는 동일한 표적에 대한 필적할만한 종래의 항체 또는 항체 단편에 대해 대체적으로 투여되는 양으로부터, 그러나 친화도/결합력, 유효성, 생물분포, 반감기 및 당업자에게 공지된 유사 인자를 고려하여 수득될 수 있다.
- [1081] 통상적으로, 상기 방법에서, 본 발명의 단일 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드가 사용될 것이다. 그러나, 본 발명의 2개 이상의 아미노산 서열, 나노바디 및/또는 폴리펩티드를 조합하여 사용하는 것은 본 발명의 범주 내에 속한다.
- [1082] 본 발명의 나노바디, 아미노산 서열 및 폴리펩티드는 또한 상승 효과를 유도하거나 유도하지 않는 하나 이상의 추가의 약학적으로 활성인 화합물 또는 성분과, 즉 조합 치료 요법으로서 함께 사용될 수 있다. 다시, 임상학자는 상기 인용된 요인들 및 그것의 숙련된 판단에 기초하여, 추가의 화합물 또는 성분뿐만 아니라 적합한 조합 치료 요법을 선택할 수 있을 것이다.
- [1083] 특히, 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 및 폴리펩티드는 본원에 언급된 질환 및 장애를 예방 및/또는 치료하거나 이를 위해 사용될 수 있는 다른 약학적으로 활성인 화합물 또는 성분과 함께 사용될 수 있고, 그 결과로서 상승 효과가 수득되거나 수득되지 않을 수 있다. 이러한 화합물 및 성분의 예뿐만 아니라, 이를 투여하기 위한 경로, 방법 및 약학적 제형 또는 조성물은 임상학자에게 분명할 것이다.
- [1084] 2개 이상의 물질 또는 성분이 조합 치료 요법의 일부로서 사용되어야 할 경우, 이들은 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 통해, 본질적으로 동일하거나 상이한 시간에(예를 들면, 본질적으로 동시에, 연속적으로, 또는 교대 요법 따라) 투여될 수 있다. 이러한 물질 또는 성분이 동일한 투여 경로를 통해 동시에 투여되는 경우, 이들은, 당업자에게 명백한 바와 같이, 상이한 약학적 제형 또는 조성물로서, 또는 조합된 약학적 제형 또는 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.
- [1085] 또한, 2개 이상의 활성 물질 또는 성분이 조합 치료 요법의 일부로서 사용될 경우, 각각의 물질 또는 성분은, 그 화합물 또는 성분이 그 자체로 사용되는 경우와 동일한 양으로 동일한 계획에 따라 투여될 수 있고, 이러한 조합된 사용은 상승 효과를 유도하거나 유도하지 않을 수 있다. 그러나, 2개 이상의 활성 물질 또는 성분의 조합된 사용이 상승 작용을 유도할 경우, 또한 투여되는 하나 이상 또는 모든 물질 또는 성분의 양을 감소시키지만, 여전히 원하는 치료 작용을 달성할 수 있다. 이는 예를 들면 이들이 원하는 약학적 또는 치료적 효과를 여전히 수득하면서 이들의 일반적 양으로 사용될 경우 하나 이상의 물질 또는 성분의 사용과 연관된 임의의 원치 않는 부작용을 방지, 제한 또는 감소하기 위해 유용할 것이다.
- [1086] 본 발명에 따라 사용되는 치료 요법의 유효성은, 임상학자에게 명백한 바와 같이, 판여된 질환 또는 장애에 대해 자체 공지된 임의의 방식으로 결정되고/되거나 수행될 수 있다. 임상학자는, 적절한 경우 사항별에 근거하여(case-by-case basis), 특별한 치료 요법을 변경 또는 변화시켜, 원하는 치료 효과를 달성하고, 원치 않는 부작용을 방지, 제한 또는 감소시키고/시키거나, 한편으로는 원하는 치료 효과를 달성하고 다른 한편으로는 원치 않는 부작용을 방지, 제한 또는 감소시키는 적절한 균형을 달성할 수 있을 것이다.
- [1087] 일반적으로, 치료 요법은 원하는 치료 효과가 달성될 때까지, 및/또는 원하는 치료 효과가 유지되는 한 수행될 것이다. 다시, 이는 임상학자에 의해 결정될 수 있다.
- [1088] 또 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 골 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하기 위한, 및/또는 본원에 언급된 하나 이상의 치료 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물의 제조에 있어서의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 용도에 관한 것이다.

- [1089] 치료되는 대상은 온혈 동물일 수 있지만, 특히 포유동물이고, 보다 특히 인간이다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 치료되는 대상은 특히 본원에 언급된 질환 및 질병을 앓거나 이에 걸릴 위험이 있는 사람일 것이다.
- [1090] 본 발명은 또한 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드를 투여함으로써 예방 및/또는 치료될 수 있는 하나 이상의 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물의 제조에 있어서의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 용도에 관한 것이다.
- [1091] 보다 특히, 본 발명은 골 질환 및 장애, 특히 본원에 열거된 하나 이상의 질환 및 장애의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물의 제조에 있어서의 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 용도에 관한 것이다.
- [1092] 여기에서도, 이러한 약학적 조성물에서, 본 발명의 하나 이상의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드는 또한 적합하게는 본원에 언급된 바와 같은 하나 이상의 다른 유효 성분과 조합될 수 있다.
- [1093] 마지막으로, 본 발명의 (본원에 정의된 바와 같은) 나노바디 및 본 발명의 폴리펩티드의 사용이 많이 바람직할지라도, 본원의 기재내용에 기초하여, 당업자라면 또한 GPCR에 대한 다른 아미노산 서열, 특히 (단일) 도메인 항체뿐만 아니라, 이러한 (단일) 도메인 항체를 포함하는 폴리펩티드를 유사한 방식으로 고안 및/또는 생산할 수 있음이 명백할 것이다.
- [1094] 예를 들면, 본 발명의 나노바디에 대해 상기 언급된 하나 이상의 CDR을 이러한 (단일) 도메인 항체 또는 다른 단백질 골격, 제한되지 않지만, 예를 들면 인간 골격 또는 비면역글로불린 골격에 "이식"하는 것이 가능할 수 있음은 당분야의 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 CDR 이식에 적합한 골격 및 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 당분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 US-A-제7,180,370호, WO 제01/27160호, EP 제0 605 522호, EP 제0 460 167호, US-A-제7,054,297호, 문헌[Nicaise et al., Protein Science (2004), 13:1882-1891]; 문헌[Ewert et al., Methods, 2004 Oct; 34(2): 184-199]; 문헌[Kettleborough et al., Protein Eng. 1991 Oct; 4(7): 773-783]; 문헌[O'Brien and Jones, Methods Mol. Biol. 2003: 207: 81-100]; 문헌[Skerra, J. Mol. Recognit. 2000: 13: 167-187] 및 문헌[Saerens et al., J. Mol. Biol. 2005 Sep 23;352(3):597-607], 및 본원에 인용된 추가의 문헌을 참조한다. 예를 들면, 마우스 또는 래트 CDR을 인간 골격 및 골격으로 이식하는 자체 공지된 기법이 유사한 방식으로 사용되어 본 발명의 나노바디의 하나 이상의 CDR 및 하나 이상의 인간 골격 영역 또는 서열을 포함하는 키메라성(chimeric) 단백질을 제공할 수 있다.
- [1095] 본 발명의 나노바디가 상기 언급된 바람직한 CDR 서열과는 다른 하나 이상의 CDR 서열을 포함할 경우, 이들 CDR 서열은 임의의 자체 공지된 방식으로, 예를 들면 나노바디(바람직함), 종래의 항체(특히 인간 항체)로부터의 V_H 도메인, 중쇄 항체, 종래의 4-쇄 항체(예컨대 종래의 인간 4-쇄 항체) 또는 다른 GPCR에 대한 면역글로불린 서열로부터 수득될 수 있다. GPCR에 대한 이러한 면역글로불린 서열은 자체 공지된 임의의 방식으로, 당업자에게 명백한 바와 같이, 즉 GPCR에 의한 면역화에 의해, 또는 GPCR에 의해 적합한 면역글로불린 서열의 적합한 라이브러리를 스크리닝함으로써, 또는 이의 임의의 적합한 조합에 의해 생성될 수 있다. 임의적으로는, 이 후에는 예컨대 랜덤 또는 부위 지정 돌연변이생성 및/또는 자체 공지된 친화도 증진을 위한 다른 기법이 이어질 수 있다. 이러한 면역글로불린 서열을 생성하기에 적합한 기법은 당업자에게 명백할 것이고, 예를 들면 문헌[Hoogenboom, Nature Biotechnology, 23, 9, 1105-1116 (2005)]에서 검토된 스크리닝 기법이 포함된다. 특정화된 표적에 대한 면역글로불린을 생성하는 다른 기법으로는, 예를 들면 (예를 들면, 공개된 미국 특허 출원 제2006-0211088호에 기재된 바와 같은) 나노클론 기술, 소위 (예를 들면, 유럽 특허 출원 제0 542 810호에 기재된 바와 같은) SLAM 기술, 인간 면역글로불린을 발현하는 유전자도입 마우스의 사용 또는 공지된 하이브리도마 기술(예를 들면, 문헌[Larrick et al., Biotechnology, Vol. 7, 1989, p. 934] 참조)이 포함된다. 모든 이들 기술은 GPCR에 대한 면역글로불린을 생성하기 위해 사용될 수 있고, 이러한 면역글로불린의 CDR은 본 발명의 나노바디에서, 즉 상기 개략된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들면, 이러한 CDR의 서열은 결정, 합성 및/또는 단리되고, 본 발명의 나노바디의 서열 내로 삽입될 수 있고(예를 들면, 상응하는 천연 CDR을 대체하도록), 이들 모두는 자체 공지된 기법, 예컨대 본원에 기재된 기법을 사용하거나, 이러한 CDR(또는 이를 코딩하는 핵산)을 함유하는 본 발명의 나노바디는, 다시 본원에 언급된 기법을 사용하여, 새롭게 합성될 수 있다.
- [1096] 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디, 폴리펩티드, 핵산, 유전자 구성물, 및 숙주 및 숙주 세포의 추가의 용도는 본원의 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들면, 제한없이, 본 발명의 아미노산 서열은 적합한 담체 또는 고체 지지체에 연결되어 GPCR을 포함하는 조성물 및 제제로부터 이를 정제하기 위해 자체 공지된 방식으로 사용될 수 있는 배지를 제공할 수 있다. 적합한 검출가능한 표지를 포함한 본 발명의 아미노산 서열의 유도체는 또한 (예를 들면, 적합한 세포 분류 기법에 의해) 마커로서 사용되어 조성물 또는 제제중의 GPCR의 존

재를 (정성적 또는 정량적으로) 결정하거나, 세포 또는 조직의 표면상에 GPCR이 존재하는지를 선택적으로 검출 할 수 있다.

[1097] 이제 본 발명은 하기 비제한적 실험 파트에 의해 추가로 설명될 것이다:

[1098] **실험 파트:**

[1099] **실시예 1: CXCR4 나노바디의 생성:**

[1100] 방법:

[1101] 세포 배양 및 형질감염 - HEK293T 세포를 2 mM L-글루타민, 50 IU/ml 폐니실린, 50 µg/ml 스트렙토마이신, 및 10%(v/v) 우태 혈청을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 습윤화 5% CO₂, 95% 공기 대기 중에서 37°C에서 유지시켰다. Jurkat 세포를 둘베코 변형 이글 배지(DMEM), 및 2 mM L-글루타민, 50 IU/ml 폐니실린, 50 µg /ml 스트렙토마이신, 및 10%(v/v) 우태 혈청을 함유하는 햄스(Ham's) F12 배지의 1:1 혼합물 중 습윤화 5% CO₂, 95% 공기 대기 중에서 배양하였다. HEK293T 세포를 전술한 바와 같이 담체로서 선형 25 kDa 폴리에틸렌이민(폴리사이언시스(Polysciences), 미국 웬실베니아주 워링턴 소재)를 이용하여, 일정량의 총 DNA로 일시적으로 형질감염시켰다(문현[Verzijl et al., Noncompetitive Antagonism and Inverse Agonism as Mechanism of Action of Nonpeptidergic Antagonists at Primate and Rodent CXCR3 Chemokine Receptors. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2008) 325(2):544-55]). 케모카인 수용체 CCR5, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR3 및 CXCR7을 코딩하는 cDNA는 cdna.org (Missouri S&T cDNA Resource Center, Rolla, MO)에서 입수하여, PCR에 의해 증폭시켜, 발현 벡터 내로 클로닝하였다.

[1102] [¹²⁵I]-표지 - 제조업체의 프로토콜에 따라 요도-젠(Iodo-gen) 방법(피어스(Pierce), 미국 일리노이주 록포드 소재)를 이용하여 ¹²⁵I를 이용한 나노바디의 방사성 동위원소 표지를 수행하였다. ¹²⁵I-표지 나노바디를 세파덱스(Sephadex) G-25 겔 여과 컬럼(아머삼 바이오사이언시스(Amersham Biosciences), 미국 뉴저지주 피스캐터웨이 소재)를 이용하여 유리 요오드로부터 분리하였다(>99%). 요오드 도입 및 비(specific) 활성을 트리클로로아세트산을 이용한 단백질 석출을 통해 조절하였다. *myo*-[2-³H]-이노시톨(10-20 Ci/mmol) 및 [¹²⁵I]-표지 CXCL12(2,200 Ci/mmol)를 퍼킨엘머 라이프 앤드 애널리티컬 사이언시스(PerkinElmer Life and Analytical Sciences)(미국 매사추세츠주 보스톤 소재)로부터 입수하였다.

[1103] 경쟁 결합 검정 - CXCR3 또는 CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막을 이어지는 형질감염 후 48시간에 제조하였다. 세포를 세정하고, 1 mM EDTA 함유의 빙냉 PBS로 세포 배양 디쉬로부터 스크래핑하였다. 스크래핑된 세포를 4°C에서 10분 동안 1500×g에서 펠렛화하였다. 펠렛을 세정한 후, 빙냉 막 완충액(15 mM 트리스(Tris), pH 7.5, 1 mM EGTA, 0.3 mM EDTA, 및 2 mM MgCl₂)에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 테플론(Teflon)-유리 호모지나이저 및 로터를 이용하여 1200 rpm에서 10 스트로크로 균질화하고, 액화 질소를 이용하여 3회 냉동-해동 사이클을 추가로 수행하였다. 막을 4°C에서 25분 동안 40,000 g에서의 원심분리에 의해 분리하였다. 막 펠렛을 세정하고, 빙냉 트리스-수크로스 완충액(20 mM 트리스, pH 7.4, 및 250 mM 수크로스) 중에 재현탁하며, 액화 질소 중에 냉동시켰다. 브래드포드(Bradford) 검정(바이오-래드(Bio-Rad))을 이용하여 총 단백질을 결정하였다.

[1104] 주변세포질(1:10) 또는 리간드를 22°C에서 추가 2시간 동안 [¹²⁵I]-CXCL12(40 pM) 또는 [¹²⁵I]-238D2(3 nM) 또는 [¹²⁵I]-238D4(3 nM)을 첨가하기 전에 22°C에서 1시간 동안 0.5% BSA로 보충된 결합 완충액(50 mM HEPES(pH 7.4), 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 0.5% 소 혈청 알부민)에서 막과 함께 예비 항온처리하였다. AMD3100(3 µM)의 존재 하에 비특이적 결합을 결정하였다. 이어서, 막을 폴리에틸렌이민(0.5%)-처리 와트만(Whatman) GF/C 필터 플레이트 상에 수거하여, 500 mM NaCl 함유하는 빙냉 결합 완충액으로 3회 세정하였다. 플레이트를 액체 신틸레이션으로 계수하였다.

[1105] 이노시톨 인산염 누적 검정 - pcDNA3.1-CXCR4 및 pcDNA1-HA-mG{알파} qi5로 형질감염(문현[Verzijl et al., 2008 이하 동일)한지 24시간 후에, 250,000개 세포를 24-웰 플레이트에 접종하여 1 µCi *myo*-[2-³H]-이노시톨로 보충된 이노시톨-비함유 최소 필수 배지를 이용하여 하루밤 동안 표지하였다. 다음 날, 세포를 1회 세정하여 도입되지 않은 *myo*-[2-³H]-이노시톨을 제거하였다. 길항제 실험에서, 세포를 37°C에서 추가 2시간 동안 LiCl(10

mM) 및 CXCL12(30 nM)로 자극하기 전에 1시간 동안 검정 배지(20 mM HEPES, 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 1 mM CaCl₂, 10 mM 글루코스 및 0.05%(w/v) 소 혈청 알부민, pH 7.4) 중에서 37°C에서 시험 화합물과 함께 예비 항온처리하였다. 작동제 실험에서, 세포를 37°C에서 2시간 동안 검정 완충액 중에서 시험 화합물 및 LiCl(10 mM)로 직접 자극하였다. 자극 배지로 흡인하고 빙냉 10 mM 포름산을 첨가함으로써 자극을 중단시켰다. 누적된 이노시톨 인산염을 음이온 교환 크로마토그래피에 의해 단리하고, 액체 신틸레이션에 의해 계수하였다.

[1106] *CRE 리포터 유전자 검정* - HEK239T 세포를 pCRE/β-갈락토시다제 (문헌[Chen W, Shields TS, Stork PJS, Cone RD (1995) Anal Biochem 226:349-354]), 및 표시 수용체를 코딩하는 플라스미드(pcDEF₃ 또는 pcDNA3.1)로 형질감염시켰다. 웰 당 40,000개의 형질감염 세포를 96웰 플레이트에 접종시켜, 10% 우테 혈청 보충의 DMEM 중에 성장시켰다. 0.5% 소 혈청 알부민 및 표시 리간드로 보충된 혈청-비함유 DMEM에 의해 형질감염한지 32시간 후에 배지를 치환하였다. 리간드 항온처리 16시간 후에, 배지를 제거하고, 세포를 100 μl의 검정 완충액(100 mM 인산나트륨 완충액(pH 8).0, 4 mM 2-니트로페놀-β-D-파라노시드, 0.5% 트리톤 X-100, 2 mM MgSO₄, 0.1 mM MnCl₂, 및 40 mM β-미캡토에탄올) 중에 용해시키고, 실온에서 항온처리하였다. β-갈락토시다제 활성을, 포스콜린(forskolin)(3 μM) 대조군에 대한 OD₄₂₀ 값이 0.4 내지 0.6에 도달할 때 검정 완충액과 함께 항온처리한 후, 파워웨이브(Powerwave) X340 플레이트 리더(바이오-테크 인스트루먼트 인코포레이티드(Bio-Tek Instruments Inc.), 미국 베몬트주 소재)로 420 nm에서 흡광도를 측정함으로써 결정하였다..

[1107] *화학주성(Chemotaxis) 검정* - Jurkat 3D 세포의 화학주성 반응성을, 5 μm 세공을 가진 폴리비닐피롤리돈 비함유 폴리카보네이트 필터에 의해 상위 세포 함유 구획을 하위 화학유인 물질 함유 구획으로부터 분리하는 케모Tx(ChemoTx)TM 플레이트(리셉터 테크놀로지스 리미티드(Receptor Technologies Ltd.), 영국 옥손 소재)를 이용하여 평가하였다. 세포를 수확하고, 세정하며, 0.5% 소 혈청 알부민 함유의 RPMI 중에 재현탁 시킨 후, 화학주성 챔버의 상위 구획 내로 25 μl 체적으로 웰 당 150,000개 세포가 되도록 로딩하였다. 막을 통과 이동하는 세포를 자극하기 위해, CXCL12 및/또는 시험 화합물을 표시 농도에서 31 μl의 최종 체적으로 하위 구획 내로 로딩하였다(작동제 실험). 길항 성질의 특징분석을 위해, AMD3100 또는 시험 화합물을 하위 CXCL12(300 pM) 함유의 구획에 로딩하고, 상위 구획 내 세포와 함께 부가적으로 예비 항온처리하였다. 화학주성 챔버를 37°C, 100% 습도, 및 5% CO₂에서 4시간 동안 항온처리하였다. 각 하위 구획으로 이동한 세포의 수를, 칼세인 AM과 함께 항온처리하고 웰 당 0 내지 50,000개 Jurkat 3D 세포로 적정한 후에 535 nm에서 형광측정함으로써 구하였다.

[1108] *HIV-1 감염 검정* - CXCR4-이용(X4) HIV-1 문자 클론 NL4.3을 [NIAID AIDS 시약 프로그램 국립 연구소(National Institutes of Health NIAID AIDS Reagent program)(미국 메사추세츠주 베테스타 소재)]에서 입수하였고, CCR5-이용(R5) HIV-1 균주 BaL을 [의료 연구 위원회 AIDS 시약 프로젝트(Medical Research Council AIDS reagent project)(영국 허츠 소재)]에서 입수하였다. 이중 지향성(R5/X4) HIV-1 HE 균주를 류벤페탈 대학에 있는 환자로부터 단리하여, MT-4 세포(문헌[Pauwels R, Andries K, Desmyter J, Schols D, Kukla MJ, Breslin HJ, Raeymaeckers A, Van Gelder J, Woestenborghs R, Heykants J. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. Nature 1990; 343:470-474])에서 통상의 방식으로 배양하였다. MT-4 세포를 96-웰 플레이트에 접종하였고, U87 세포는 24-웰 플레이트에 접종하였다. 시험 화합물을 HIV-1과 함께 상이한 농도로 첨가하였고, 플레이트를 10% CO₂ 중 37°C에서 유지시켰다. 바이러스에 의해 유도되는 포변성 효과를 바이러스로 감염된 세포 배양의 일일 현미경 관찰에 의해 모니터링하였다. 감염 후 4 내지 5일에, 강한 포변성 효과가 양성 대조군(즉, 비처리 HIV-감염 세포)에서 관찰되었을 때, 세포 생육성을, 셀터터(CellTiter) 96[®] 어쿠어스 원 솔루션 세포 증폭 검정(AQ_{ueous} One Solution Cell Proliferation Assay)(프로메가(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨 소재))을 이용하여, 테트라졸륨 화합물 MTS의 인시츄 감소를 통해 평가하였다. 이어서 흡광도를 96-웰 플레이트 리더(몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices), 미국 캘리포니아주 서니베일 소재)를 이용하여 490 nm에서 흡광분석으로 측정하고, 4개의 세포 대조군 중복체(바이러스 및 약물 비포함 세포) 및 4개의 바이러스 대조군 웰(약물 비포함 바이러스-감염 세포)과 비교하였다. 50% 억제 농도(IC₅₀, 즉 HIV 유도 세포 사멸을 50% 억제하는 약물 농도)를 약물-반응 곡선으로부터 각 화합물에 대해 산출하였다. 각각의 화합물의 CC₅₀ 또는 50% 세포독성 농도를, 상기 MTS 방법에 의해 측정되는, 세포에 노출된 비감염 세포의 생육성의 감소로부터 구하였다.

[1109] 건강한 도너로부터의 말초혈 단핵구 세포(PBMC)를 밀도 원심분리(Lymphoprep; Nycomed Pharma, AS Diagnostics, Oslo, Norway)로 단리하여, 3일 동안 파이토헤마글루티닌(PHA)(시그마 케미칼 컴퍼니(Sigma

Chemical Co., 벨기에 보르нем 소재))으로 자극하였다. 활성화된 세포(PHA-자극 블라스트)를 PBS로 세정하고, 세포 감염을 전술된 바와 같이 수행하였다(문헌[Schols D, Struyf S, Van Damme J, Este JA, Henson G, De Clercq E. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. J Exp Med 1997; 186:1383-1388]. 감염 개시 후 8 내지 10일에, 바이러스 p24 Ag를 효소-결합 면역흡수 검정법에 의해 배양 상등액에서 검출하였다(퍼킨 엘머(Perkin Elmer, 벨기에 브루셀 소재)).

[1110] 데이터 분석 및 제시 - 데이터를 n회 독립 실험으로부터 평균±S.E.M.으로 제시하였다. 농도 반응 곡선(E/[A] 곡선)을 반복 최소자승법(그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 4.0, 그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 이용하여 힐(Hill) 방정식에 맞추어, 최대 억제 효과(I_{max}), 반최대 효과(EC_{50}) 또는 억제 농도(IC_{50})를 제공하였다. 청 및 프루소프(Cheng and Prusoff) 방정식 $pK_i = IC_{50}/(1+[작동제]/EC_{50})$ (문헌[Cheng & Prusoff, 1973])을 이용하여, 경쟁 결합 친화도 및 기능적 길항제 친화도 (pK_B)를 산출하였다. 길항 친화도는 임의적으로 방정식 $pK_B = -\log[\text{길항제}]+\log(CR-1)$ (여기서, CR은 길항제의 존재 및 부재 하에서의 작동제 EC_{50} 의 비를 나타냄)에 기초하여, 문헌[Arunlakshana and Schild (1959)]의 방법을 이용하여 pK_B 값으로 표시하였다.

[1111] 다수 비교를 행하는 경우, 결과를 스튜던트 t-테스트(Student's t-test) 또는 분산 일방 분석을 행한 후, 단계별 비교를 위한 본페로니(Bonferroni) 수정 t-테스트를 행하였다. P 값 <0.05 은 유의한 것으로 간주되었다.

[1112] 서열 표적:

[1113] 동의어: CXCR-4/간질 세포-유래 인자 1 수용체 (SDF-1 수용체)/푸신/백혈구-유래 7개의 막관통 도메인 수용체 (LESTR)/LCR1/FB22 /NPYRL/HM89/CD184 항원

[1114] 선택을 위해 인간 CXCR4를 사용하였다:

[1115]

[표 B-1]

인간 서열에 대한 상동성:

마카카와는 95%, 폐지와는 92%, 개와는 93%, 토끼와는 91%, 마우스와는 88%, 병아리와는

80%

아미노산 서열	클론명	서열 번호
MEGISSIPLPLLQIYTSNDNYTEEMGSGDYDSMKEPCFREE NANFNKIFLPTIYSIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMT DKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAVANWYFGNFLCKA VHVIYTVNLYSSVLILAFISLDRLAIVHATNSQRPRKLL AEKVVYVGWIPALLTIPDFIFANVSEADDRYICDRFYP NDLWVVVFQFQHIMVGLLPGIVILSCYCIISKLHSKGH QKRKALKTTVILIAFFACWLPPYYIGISIDSFILLEIIKQGC EFENTVHKWISITEALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSA QHALTSVSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS	인간 gil 3059120 emb CA A12166.1 CXCR4 [호모 사피엔스]	254
IYTSDNYTEEMGSGDYDSIKEPCFREEAHFNRIFLPTIY SIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADL LFVITLPFWAVDAVANWYFGNFLCKAVHVIYTVNLYSS VLILAFISLDRLAIVHATNSQKPRKLLAEKV VYVGWIP ALLLTIPDFIFASVSEADDRYICDRFYPNDLWVVVFQFQH IMVGLLPGIVILSCYCIISKLHSKGHQRKALKTTVIL AFFACWLPPYYIGISIDSFILLEIIKQGCEFENTVHKWISITE ALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSAQHALTSVSRGSSLKI LSKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS	마카카 6 gil 9587708 gb AAF 89346.1 AF172226_1 케보카인 수용체 CXCR4 [마카카 네메스트리나]	255
MEELHIYPSDNYTEEDLGSGDYDSMKEPCFREEAHFN RIFLPTVYSIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYR LHLSVADLLFVLTLPFWAVEAVANWYFGNFLCKAVHV YTVNLYSSVLILAFISLDRLAIVHATNSQRPRKLLAEKV VYVGWIPALLTIPDFIFANVREADDRYICDRFYPNDSW LVVFQFQHIMVGLLPGIVILSCYCIISKLHSKGYQKRKA LKTTVILIAFFACWLPPYYIGISIDSFILLEIIKQGCEFEKTV HKWISITEALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSAQHALTS VSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS	개 gil 114149257 sp Q 3LSL6.1 CXCR4_CA NFA C-X-C 케보카인 수용체 타입 4 (CXC- R4) (CXCR-4) (CD184 항원)	256
MDGFRIFTSDNYTEDDLGSGDYDSIKEPCFREEAHFNRI FLPTVYSIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLH	폐지 gil 71493324 gb AA	257

[1116]

LSVADLLFVLTLFWAVDAVANWYFGKFLCKAVHVIYT VNLYSSVLILAFISLDRYLALIVHATNSQRPRKLLAEKVYY VGWWIPALLTIPDFIFANVREGDGRYICDRFYPNDLWL VFQFQHIMVGLLPGIVILSCYCIISKLHSKGYQKRKALK TTVILILAFFACWLWYIGISIDSFILLEIIQQGCEFESTVHK WISITEALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSQAQHALTSVSR GSSLKILSKKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS	Z32767.1 CXCR4 [시스 스크로파]	
MDGLDLSSGILIEFADNGSEEIGSADYGDYGEPCFQHEN DFNRIFLPTIYSIIFLTGIIIGNGLIIVMGYQKKQRSMTDKY RLHLSVADLLFVITLPFWSDAAISWYFGNVLCKAVHVI YTVNLYSSVLILAFISLDRYLALIVHATNSQRPRKLLAEKIV YVGWLPAPVLLTVPDIIFASTSEVEGRYLCDRMYPHDN WLISFRFQHILVGLVLPGLIILT CYCIIISKLHSKGHQKRK ALKTTVILILTFFACWLWYIGISIDTFILLGVIRHRCSDLT IVHKWISITEALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSQAQNALT SVSRGSSLKILSKSKRGGHSSVSTESESSSFHSS	병아리 gi 9954428 gb AAG 09054.1 AF294794_ 1 케모카인 수용체 CXCR4 [갈루스 갈루스]	258
TSDNYTEELGSGDYDSIKEPCFREEAHFNRFIPLTIYSII FLTGIVGNGLVILVMGYQKKQRSMTDKYRHLHSVADLLF VITLPFWAVDAVANWYFGKFLCKAVHVIYT VNLYSSVLI LAFISLDRYLALIVHATNSQKPRKLLAEKVYYVGWIPAL LLTIPDFIFANVREAEGRYICDRFYPSDLWVVVFQFQHIM VGLILPGIVILSCYCIISKLHSKGHQKRKALKTTVILAF FACWLWYIGISIDSFILLEIIKGCEFENTVHKWISITEAL AFFHCCLNPILY AFLGAKFKTSQAQHALTSVSRGSSLKILS KGKRGGHSSVSTESES	토끼 gi 161177115 gb A BX59689.1 케모카인 수용체 CXCR4 [오릭토갈루스 쿠니콜루스]	259
MEPISVSIYTSNDYSEEVGSGDYDSNKEPCFRDENVFHN RIFLPTIYFIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYR HLSVADLLFVITLPFWAVDAMADWYFGKFLCKAVHIIYT VNLYSSVLILAFISLDRYLALIVHATNSQRPRKLLAEKAVY VGWWIPALLTIPDFIFADVSQGDISQGDDRYICDRLYPDS LWMVVFQFQHIMVGLLPGIVILSCYCIISKLHSKGHQK RKALKTTVILILAFFACWLWYIGISIDSFILLEIIKGCD FESIVHKWISITEALAFFHCCLNPILY AFLGAKFKSSAQH ALNSMSRGSSLKILSKKGKRGGHSSVSTESESSSFHSS	마우스 1 gi 2494970 sp P70 658.2 CXCR4_MOUS E C-X-C 케모카인 수용체 타입 4 (CXC- R4) (CXCR-4) (간질 세포-유래 인자 1 수용체) (SDF-1 수용체) (무신)	260

(백혈구-유래 7 개의 막관통 도메인 수용체) (LESTR) (Pre-B- 세포-유래 케모카인 수용체) (PB-CKR) (CD184 항원)

[1117]

[1118]

[1119] 서열:

[1120]

[표 B-1.1]

서열 선택 나노바디:

아미노산 서열	클론명	서열 번호
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKN MLYLQMYSLKPEDTAVYYCAKSRSRTGLYTYDNRGQQ TQVTVSS	238C1,D2 또는 238D2	238
EVQLMESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFNNYAMGWF RRAPGKEREVAAITRSGVRSVSAIYGDSVKDRFTISRD NAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEY DYSGQGTQVTVSS	238D4,G3 또는 238D4	239
KVQLVESGGGLVQPAGGSLRLSCAASGFAFSIHTMSWVR QAPGKPEWVSTIKPSGDTTNYANAVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAKDYFGTVRGQGTQVT VSS	237B5	240
EVQLVESGGGLVQPAGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISWNGGSTDYADSVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKS EDTAEYYCARDQGPFYSGTYYTRQY GYRGQGTQVTVSS	237B6,A5,D2,D3,E4, F4,G2,G4,xH5,237F1 .C5,G1	241
EVQLVESGGGFVQAGGSLRLSCETSGRPLLGYTIWFRQ VPGKEREVAYHRWSDGANLYADSVKGRFTISGHNAKN TVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAARM TTSNDKEYLYWGQ GTQVTVSS	238B10	242
EVQLVESGGGFVQAGGSLRLSCETSGRPLLGYTIWFRQ VPGKEREVAYHRWSDGANLYADSVKGRFTISGHNAKN TVSLQMNSLKPEDTAVYYCAAAM TTSNDKEYLYWGQ GTQVTVSS	238F7	244
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTFSPSAMAWYR QGP GKERDFVASTIWSRGDTYFADSVKGRFTISRD TANY TLYLQMNNLKPEDTAVYYCSLRVRPYGQYDYWGQGTQ TVSS	238H2	245
EVQLVESGGGLVQPAGGSLRLSCAASGFTFDDYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISWNGGSADYADSVKGRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKS EDTAVYYCAKDQGPFYSGTYYTKGY	237D4	246

[1121]

AYWGQGTQTVSS		
EVQLVESGGGLAQAGGSLRLSCAASGRTYAMGWFRQAP GKEREVFVTSRLITDNIYADSVKGRFTLTDNGKNTVY LQMDSLKPDDTAVYFCAARQNYSRSVFGAKDYDYWQQ GTQTVSS	238F3	247
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSLNAMGWYR QAPGKQRELVAGITSSTYYADSVKGRFTISRDNTKNT VYLMQNSLKPEDTAVYYCNVDPCPDYSDYECPLEDRGQ GTQTVSS	237A6	248
EVQLVESGGGLAQPGGPLRLTCEASGVIYSVNDMGWYR QAPGKQRELVAVITSGGGTNVYDSVKGRFTISGDNRKK TVYLMQNSLKPEDTAVYYCSIYSSGISTLRSWGQGTQV TVSS	237D1	249
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCEVSGFTRDYYTIGWFRQ APGKEREVGSCISSDGSTAYLGSVQGRFTVSRDNAKNT VYLMQNNLKPEDTAVYYCALBSADSRCSIGSIGFTWL NWGQGTQTVSS	237E1	250
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASSPIGNYHAIWLRQ APGKELEGVSCITSRDSITYYASFVKGRTISRDDAKNTV YLQMNNLKPEDTAVYYCAVBTSMTCPTLIVRFNYRGQQ TQTVSS	237G7	251
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCASKASGGTFNNYAMGW RRAPGKEREFAAITRSGVRSQVSAIYGDSVKDRFTISRD NVKNTLYLQMNTLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEY DYSQGTQTVSS	238C4	252
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSFFSINAMGWYR QAPGKQRELVASITSGGSTVYADSVKGRFTISRDNYNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCNADGVPEWGKVQYPDTYRGQ GTQTVSS	237C1	253
EVQLMESGGGLVQAGGSLRLACAASGFTFEDYAIGWFR KAPGKEREVGSCISGSDGSTTYADSVKGRFTISTDNAKN TVYLEMNSLKPEDTAVYYCAQQYGVGGRVVCPGPY DVWGQGTQTVSS	238C5,G2,xH5,238C 3,D6,E6	243

[1122]

실시예 1.1: 면역화

[1123]

면역화를 위해, 인간 CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293 세포(인간 배아 신장)를 "항원"으로 사용하였다.

[1124]

2마리의 라마를 0, 7, 21, 32, 43 및 56일째에 세포 (1*10E7개 세포)의 6 부스트를 이용하여 표준 프로토콜에 따라 면역화하였다. 혈액을 6번째 부스트 후 4 및 8일에 상기 동물들로부터 회수하였다.

[1125]

실시예 1.2: 라이브러리 구성

[1126]

제조업체의 설명서에 따라 피콜-하이파크(Ficoll-Hyque)를 사용하여 혈액 샘플로부터 말초 혈액 단핵 세포를 준비하였다. 그 다음, 이들 세포뿐만 아니라 림프절 바우 세포로부터 전체 RNA를 추출하고, RT-PCR을 위한 출발 물질로서 사용하여 나노바디 코딩 유전자 단편을 증폭시켰다. 이들 단편을 파지미드 벡터 pAX50 내로 클로닝하였다. 파지를 표준 방법에 따라 제조하고(예를 들면, 선행 기술 및 본원에 인용된 출원인에 의해 출원된 출원 참조), 추가의 사용을 위해 4°C에서 저장함으로써, 2개 파지 라이브러리 217 및 218를 수득하였다.

[1127]

실시예 1.3: 2회 라운드의 트립신 용출을 이용한 선택

[1128]

CXCR4를 인식하는 나노바디를 동정하기 위해, 파지 라이브러리(217, 218)를 파지 디스플레이 선택에 사용하였다.

[1129]

hCXCR4가 일체형 막관통 단백질이기 때문에, hCXCR4의 본연의 형태를 보존하는 것이 필수적이다. 그러므로, 파지 디스플레이 선택은 hCXCR4 과발현 CHO 및 COS7 세포의 세포막 제제에 대해 행하였다. 막을 4°C에서 (100 µl

PBS 중 10 μg) 하룻밤 동안 맥소소프(Maxisorp) 플레이트 상에 코팅하였다.

[1131] 다음 날, 1시간 동안 4% 밀크-PBS 중에 차단한 후, 라이브러리로부터의 파지를 비관련 GPCR을 발현하는 1% 밀크-PBS 및 CHO-막 제제의 존재 하에(또한 부재 하에 병렬로) 코팅된 막과 함께 항온처리하였다. 2시간 항온처리한 후, 플레이트를 PBS로 심의 세정하였다. 세정 후, 결합된 파지를 실온에서 15분 동안 트립신(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 이용하여 용출하였다.

[1132] 파지를 구제하고, TG1 내에 재증폭시켜, 통상 R1 다클론 파지를 수득하였다.

[1133] 그 R1 파지를 제1 라운드에서와 같이, 다만 유일한 차이로 제1 라운드에서 CHO-CXCR4 막 상에 선택된 파지를 COS7-CXCR4 막에 사용하여 선택의 제2 라운드에 사용하였고, 또한 그 역으로 행하였다. 이 독특한 방법은 비-CXCR4 특이적 파지 상의 결실을 가져온다. 2시간 항온처리 후, 플레이트를 PBS로 심의 세정하고, 결합된 파지를 실온에서 15분 동안 트립신(1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 이용하여 용출하였다.

[1134] 농축 계수(대조군과 대비한 용출물 내에 존재하는 파지)에 대해 분석하였다. 이 매개변수에 기초하여, 추가 분석을 위해 최적의 선택을 선출하였다. 다클론 산출물을 TG1 중에 재구제하였다. 개별 TG1 콜로니를 취하여, 96 딥웰 플레이트(1 ml 체적)에서 성장시켜, 단클론 파지(헬퍼 파지 첨가) 또는 단클론(IPTG 첨가)를 생성시켜, 주변 세포질 분획을 제조하였다. 주변 세포질 추출물(체적: ~90 μl)을 표준 방법(예를 들면, 종래 기술 및 본원에 인용된 출원인에 의해 출원된 출원 참조)에 따라 제조하였다.

[1135] 개략적 선택 표시가 도 1에 나와 있다.

[1136] 약어: CHO-CXCR4: 인간 CXCR4로 일시 감염된 CHO(차이니즈 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary)) 세포의 막; COS7-CXCR4: 인간 CXCR4로 일시 감염된 COS7 (원숭이 세포) 세포의 막; R1은 선택의 제1 라운드이고; R2는 선택의 제2 라운드이며; 역선택은 선택이 CHO-막 (CXCR4 비발현)의 존재 하에 행해졌음을 의미하고; 리간드는 CXCL12/SDF1 (100 μl PBS 중 3 μg)이고, 길항제는 AMD3100 (50 μM)이며, 항체는 12G5 (100 μl PBS 중 5 μg)이다.

실시예 1.4: 특이적(경쟁적) 용출의 2 라운드를 이용한 선택

[1138] 비특이적 트립신 용출에 대한 별법은 특이적 CXCR4 결합 화합물을 이용하여, 화합물 결합 부위에 결합하는 파지를 용출(경쟁 석출)하는 것이다. 이 경우에, 2.5 μg 의 막 제제를 100 μl PBS 중 4°C에서 하룻밤 동안 코팅하고, 과량의 이하 물질과 함께 실온에서 30분 동안 용출을 행하였다:

[1139] - CXCL12/SDF1(100 μl PBS 중 3 μg), CXCR4에 대한 천연 리간드,

[1140] - AMD3100(50 μM), 공지된 화학 길항제(시그마 알드리히(Sigma Aldrich)사제)

[1141] - 12G5(100 μl PBS 중 5 μg), 공지된 중화 항체(R&D 시스템(R&D System)사제).

[1142] 용출된 파지를 구제하고, TG1 중에 재현탁시켜, 통상적으로 R1 다클론 파지를 생성시킨다.

[1143] 그 R1 파지를 제1 라운드에서와 같이, 다만 유일한 차이로 제1 라운드에서 CHO-CXCR4 막 상에 선택된 파지를 COS7-CXCR4 막에 사용하여 선택의 제2 라운드에 사용하였고, 또한 그 역으로 행하였다. 이 특유의 방법은 비-CXCR4 특이적 파지 상의 결실을 가져온다. 2시간 항온처리 후, 플레이트를 PBS로 심의 세정하고, 결합된 파지를 제1 라운드에서와 같이 용출하였다. 이러한 식으로, 2 라운드의 CXCL12/SDF1을 2 라운드의 AMD3100과 같이 행하였다.

[1144] R2 선택의 산출물을 농축 계수(대조군과 대비한 용출물 내에 존재하는 파지)에 대해 분석하였다. 이 매개변수에 기초하여, 추가 분석을 위해 최적의 선택을 선출하였다. 이어서, 다클론 산출물을 TG1에 재구제하고, 개별 TG1 콜로니를 취하여, 96 딥웰 플레이트(1 ml 체적)에서 성장시켜, 단클론 파지(헬퍼 파지의 첨가) 또는 단클론(IPTG의 첨가)를 생성시키고, 이로써 주변 세포질 분획을 제조하였다. 주변 세포질 추출물(체적: ~90 μl)을 표준 방법(예를 들면, 종래 기술 및 본원에 인용된 출원인에 의해 출원된 출원 참조)에 따라 제조하였다.

실시예 1.5: 결합에 대한 스크리닝

[1146] 나노바디에 대한 결합 특이성을 결정하기 위해, 15 μl 의 생성된 파지를 파지 ELISA 결합 검정으로 시험하였다.

[1147] 간략히, CXCR4(CHO-CXCR4) 또는 비관련 GPCR(CHO)을 발현하는 막의 100 μl PBS 중 2 μg 을 4°C에서 맥시소프 마이크로티터 플레이트(눈크) 상에 직접 코팅화하였다. 1시간 동안 PBS 중 % 마블을 이용하여, 자유 결합 부위를 차단하였다. 그 다음, 15 μl 의 단클론 파지를 2시간 동안 100 μl 1% 마블 PBS 중에 첨가하였다. 항온처리 및 심

의 PBS 세정 단계 후, 항-M13-HRPO 항체를 이용하여 파지 결합을 나타냈다. 결합 특이성(CHO-CXCR4에 대한 결합)을 대조군(CHO에 대한 결합) 대비의 OD 값에 기초하여 구하였다.

[1148] 한 예가 도 2에 나와 있다.

[1149] 실시예 1.6: [¹²⁵I]-CXCL12의 치환에 의한 CXCR4-결합 나노바디의 스크리닝

[1150] 180개 클론을 분석하였고, 이들의 주변 세포질 분획을 CXCR4 경쟁 결합 검정을 이용하여 스크리닝하였다. CXCR4 을 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막을 이용한 일차 스크린에서, 클론 중 대략 13%이 CXCR4에 대한 결합을 위해 방사선표지 내인성 CXCR4 리간드 [¹²⁵I]-CXCL12와 경쟁하고 적어도 30%의 특이적 [¹²⁵I]-CXCL12 결합 을 억제하게 한다는 것이 밝혀졌다(도 3). 총량의 5개 클론(대략 3%)이 70% 초파로 특이적 [¹²⁵I]-CXCL12 결합을 강하게 억제한다. CXCR4와 상이한 막 단백질에 대해 유도된 나노바디를 발현하는 대조군 파지에 대해서는 억제 가 관찰되지 않았다. 모든 일차 히트가 2차 스크린에서 확인되었고(도 3b), 이에 따라 CXCL12-치환 나노바디-생성 클론의 V_HH-코딩 DNA을 시퀀싱하였다. 시퀀싱 분석으로 7개 풀의 동일하거나 매우 유사한 클론이 강하게(2개 풀) 또는 부분적으로(5개 풀) 이 풀들을 나타내는 [¹²⁵I]-CXCL12를 치환하도록 하였다(표 B-2). 상기 풀을 나타내는 나노바디, 즉 237A6, 237D1, 237D2, 237G7, 238C5, 238D2 및 238D4을 정제하여, 추가로 약리학적으로 분석하였다.

[1151] CXCR4에 대한 나노바디 결합의 특징 분석 - 정제 후, 237A6, 237D1, 237D2, 237G7, 238C5, 238D2 및 238D4에 대한 수용체 결합 특성을 일시적으로 CXCR4를 발현하는 HEK293T 세포로부터 세포막 상에 조사하였다. 나노바디 238D2 및 238D4는 모든 특이적으로 결합된 [¹²⁵I]-CXCL12를 모두 치환하고, 낮은 나노몰 범위의 CXCR4에 대한 친화도를 나타낸다(표 2). 다른 모든 나노바디들은 심지어 0.5 μM (237A6, 237D1, 237D2, 237G7 및 238C5의 최대 시험 농도에서도 [¹²⁵I]-CXCL12를 치환하지 못했다(도 4A; 표 B-3).

[1152] 강하게 [¹²⁵I]-CXCL12를 치환하는 2개의 나노바디 238D2 및 238D4의 CXCR4에 대한 결합 성질을 추가로 조사하기 위해, 본 발명자들은 경쟁 결합 연구를 위해 ¹²⁵I-표지 나노바디를 생성시켰다. [¹²⁵I]-238D2 및 [¹²⁵I]-238D4의 양자 모두는 CXCR3을 발현하는 것들에 비해 CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막에 선택적으로 결합한다(도 4D). 양 나노바디 모두는 238D4에 의한 [¹²⁵I]-238D2의 완전 치환 및 238D2에 의한 [¹²⁵I]-238D4의 완전 억제에 의해 나타내어지는 바와 같이 CXCR4에 대한 결합을 위해 경쟁한다(도 4B, 4C). 또한, 소분자 리간드 AMD3100은 [¹²⁵I]-238D2 및 [¹²⁵I]-238D4를 [¹²⁵I]-CXCL12에 대해 수득된 것에 필적하는 친화도로 치환하고(표 B-3), 이는 AMD3100도 또한 동일 수용체를 위해 나노바디 238D2 및 238D4와 경쟁함을 가리킨다. CXCR4의 특정 부분집단을 표지하는 것으로 이전에 보고된 단클론 항체 12G5(문헌[J. Virol. Baribaud et al. 75 (19): 8957])는 CXCR4로부터의 특이적으로 결합된 [¹²⁵I]-CXCL12, [¹²⁵I]-238D2 및 [¹²⁵I]-238D4를 강하나 불완전 하게 치환한다. 237A6, 237D1, 237D2 및 237G7은 [¹²⁵I]-238D2 또는 [¹²⁵I]-238D4의 CXCR4에 대한 결합을 억제할 수 없었다. 238C5은 고농도(≥ 100 nM)에서 [¹²⁵I]-238D2 및 [¹²⁵I]-238D4를 치환하나 [¹²⁵I]-CXCL12는 치환하지 않으며, 이는 이 나노바디가 저친화도 알로스태릭 CXCR4 리간드로서 수용체에 결합함을 보여준다(도 4B, 4C).

[1153]

[표 B-2]

[^{125}I]-CXCL12를 치환하는 나노바디 클론의 스크리닝 및 시퀀싱. CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막 상의 [^{125}I]-CXCL12와의 경쟁 결합에 의해 결합 효율을 결정하였다.

풀	클론	결합 ^a
237A6	237A6	+
237D1	237D1	+
237D2	237B6, 237C1, 237C5, 237D2, 237D4, 237E4, 237F4, 237H1, 237G1 237G4, 237H5	-/+
237G7	237G7	+
238C5	238C5, 238D6, 238E6	+
238D2	238C1, 238D2	++
238D4	238C4, 238D4, 238G3	++

^a - = 0 - 29%; + = 30 - 69%; ++ = 70 - 100%.

[1154]

[1155]

1 가 나노바디 및 CXCR4 참조 리간드에 대한 수용체 친화력 (pK_i) 및 [^{125}I]-CXCL12, [^{125}I]-238D2 및 [^{125}I]-238D4의 최대 치환율. CXCR4를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막에 대해 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.으로 나타냈다. 실험 횟수는 n 으로 제시된다.

	$[^{125}\text{I}]\text{-CXCL12}$			$[^{125}\text{I}]\text{-238D2}$			$[^{125}\text{I}]\text{-238D4}$		
	치환율 (%)	pK_i	n	치환율 (%)	pK_i	n	치환율 (%)	pK_i	n
238D2	93 ± 5	8.01 ± 0.12	6	97 ± 6	8.41 ± 0.11	4	105 ± 4	8.23 ± 0.23	4
238D4	99 ± 5	8.22 ± 0.16	6	101 ± 1	8.80 ± 0.23	4	103 ± 1	8.55 ± 0.09	4
237A6	0 ^a	< 6.3	4	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2
237D1	0 ^a	< 6.3	3	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2
237D2	0 ^a	< 6.3	4	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2
237G7	0 ^a	< 6.3	4	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2
238C5	0 ^a	< 6.3	4	45 ± 5 ^b	< 7.0	3	38 ± 4 ^b	< 7.0	3
116B2	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2	0 ^a	< 6.3	2
CXCL12	105 ± 2	9.84 ± 0.13	3	98 ± 8	7.46 ± 0.17	4	93 ± 2	7.45 ± 0.12	4
AMD3100	94 ± 2	7.41 ± 0.28	3	102 ± 1	7.74 ± 0.19	4	99 ± 4	7.34 ± 0.16	4
12G5	54 ± 5 ^c	9.19 ± 0.19	3	89 ± 2 ^c	9.65 ± 0.17	4	90 ± 1 ^c	9.31 ± 0.16	4

^a 0.5 μM에서 유의적인 치환 없음.

^b 0.5 μM의 최고 시험 농도에서 최대에 도달되지 않음, 0.5 μM에서 치환.

^c 100%로부터 유의적인 차이.

[1156]

[1157] 실시예 1.7: CXCR4-매개 신호 유도의 억제

나노바디 238D2 및 238D4를 기능적으로 특징분석하기 위한 노력으로, 본 발명자들은 코딩 CXCR4 및 $G\alpha_{q;5}$ 를 코딩하는 cDNA로 일시적으로 동시 형질감염한 HEK293T 세포에서의 G-단백질 신호전달을 활성화하거나 CXCL12 유도 G-단백질 신호전달을 억제하는 능력을 측정하였다. 본 검정은 $G\alpha_i$ 로부터의 것으로 치환한 5개의 C-말단 아미노산을 가지는 $G\alpha_q$ 골격을 가지는 키메라 $G\alpha_{q;5}$ -단백질의 용도에 기초한다. 키메라 G-단백질은 $G\alpha_i$ 서브유닛과 같이 CXCR4에 의해 활성화되나, $G\alpha_q$ 단백질과 같이 신호를 유도한다(문헌[Coward, P., et al., Chimeric G Proteins Allow a High-Throughput Signaling Assay of G1-Coupled Receptors, Analytical Biochemistry (1999) 270: 242-248]). 따라서, $G\alpha_{q;5}$ 의 활성화는 누적된 이노시톨 인산염의 측정에 의해 정량화될 수 있다. CXCL12는 7.89 ± 0.21 의 $pEC_{50}(n = 4)$ 을 이용한 이노시톨 인산염 누적을 자극한다. 100 nM의 농도 이하에서는 나노바디 238D2 또는 238D4에 대해 작동제 활성이 관찰되지 않았다. 그러나, 238D2 및 238D4는 농도 의존 방식으로 이노시톨 인산염의 CXCL12 유도 누적을 완전 억제하였다(도 5A).

또한, 본 발명자들은 cAMP 반응 요소(CRE)의 조절 하에 pcDNA3.1-CXCR4 및 β -갈락토시다제 리포터 유전자로 일시적으로 형질감염된 HEK293T 세포에서의 신호 유도의 이후 단계에서 CXCL12 유도 활성화를 억제하는 나노바디 238D2 및 238D4의 능력을 조사하였다. CXCR4와 같은 G_i -단백질 결합 수용체의 자극은 CRE의 폭스콜린 유도 활성화의 억제를 초래할 수 있다. 실제로, CXCL12는 9.78 ± 0.09 의 $pEC_{50}(n = 11)$ 로 β -갈락토시다제의 CRE 의존 전사의 폭스콜린($3 \mu M$) 유도 활성화를 강하게 억제한 반면, 나노바디 238D2 및 238D4는 CXCL12의 부재 하에 어떠한 작동제 활성을 나타내지 않았다(도 5B). 그러나, 양 나노바디 모두는 증가하는 나노바디 농도에 대한 자체의 최대 효과에 영향을 주지 않으면서 CXCL12의 농도 반응 곡선의 평향 우향-이동에 의해 CXCL12 반응을 억제하였다. 쉴드(Schild) 분석은 각기 238D2 및 238D4에 대해 0.91 ± 0.20 및 0.71 ± 0.17 의 기울기일 때 $\log(CR-1)$ 과 $-\log[\text{나노바디}](M)$ 간의 선형 관계를 나타냈다(도 5B). 이 결과는 양 나노바디 모두에 대한 신호 유도의 CXCL12 유도 활성화의 경쟁적 길항작용을 가리킨다. 쉴드 플롯 데이터에 기초하여, 각기 238D2 및 238D4에 대해 7.64 ± 0.16 및 7.70 ± 0.16 의 pK_B 값을 산출하였다.

CXCR4에 대한 나노바디에 대한 특이성을 입증하기 위해, 본 발명자들은 또한 CRE/ β -갈락토시다제 리포터 유전자를 이용함으로써 케모카인 및 비케모카인 수용체 신호전달에 대한 238D2 및 238D4의 영향도 조사하였다. $3 \mu M$ 폭스콜린의 부재 또는 존재 하에서의 최대한 유효 작동제 농도($50-80\% E_{max}$)를 사용하여, 세포를 자극하였다. 심지어 $2.5 \mu M$ 이하의 농도에서의 나노바디 238D2 및 238D4는 각기 CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR6, CCR5, CCR7 또는 히스타민 H4 수용체를 코딩하는 cDNA로 일시 형질감염된 HEK293T 세포중 CRE의 폭스콜린($3 \mu M$) 유도 활성화의 작동제 유도 억제를 변경하지 않는다(도 7). 또한, 238D2 및 238D4($2.5 \mu M$)는 β_2 -아드레노셉터 작동제 살부타몰($100 nM$)에 의해 내인성을 발현된 β_2 -아드레노리셉터의 활성화를 억제하지 않았다. 이 결과는 실험한 다른 수용체들에 비해 CXCR4에 대한 238D2 및 238D4의 100-배 초과의 선택도를 입증한다.

CXCL12 및 나노바디의 화학유인 또는 화학유인 억제 효과를 CXCR4를 내인성으로 발현하는 Jurkat 백혈구 T 세포에서 조사하였다. CXCL12는 농도 반응 곡선에 대한 제1 단계에 대해 9.41 ± 0.26 의 $pEC_{50}(n = 5)$ 를 갖는 전형적 벨-모양의 프로파일 Jurkat 세포의 이동을 유도하였다. 238D2 및 238D4는 그 자체가 Jurkat 세포의 어떠한 유의적 이동을 유도할 수 없었다(도 5C). 그와 대조적으로, 238D2 및 238D4는 모두 $300 pM$ CXCL12로의 Jurkat 세포의 이동을 농도-의존적으로 억제하였다(도 5C).

[1162]

[표 B-4]

나노바디 238D2 및 238D4의 최대 억제율(I_{max}) 및 기능적 억제 효능 (pK_i 또는 pIC_{50}). 데이터는 평균±S.E.M.으로 나타났다. 실험 횟수는 n 으로 제시된다.

	238D2			238D4		
	$I_{max} (%)$	pK_i	또는 n	$I_{max} (%)$	pK_i	또는 n
	pIC_{50}			pIC_{50}		
<i>IP 투석</i>						
HEK293T-CXCR4-G α_{q5} / 30 nM CXCL12	86 ± 12	8.51 ± 0.11	4	90 ± 5	8.39 ± 0.24	4

CRE 활성화

HEK293T-CXCR4-CREbgal / 0.01 – 100	104 ± 5 ^a	7.64 ±	4	90 ± 15 ^a	7.70 ± 0.16 ^b	6
nM CXCL12		0.16 ^b				

화학주성

Jurkat / 0.3 nM CXCL12	106 ± 2	8.33 ± 0.16	4	101 ± 4	8.31 ± 0.22	4
------------------------	---------	-------------	---	---------	-------------	---

[1163]

[1164] 실시예 2: 인간 CXCR7에 대해 유도된 나노바디의 생성

인간 CXCR4에 대해 유도된 나노바디에 대한 동일 접근법. 특히, 적어도 하기 방법을 이용한 방법:

a) 인간 CXCR7을 과발현하는 전 생 세포(예를 들어, HEK293)를 이용한 면역화.

b) 상이한 세포 유형들(예를 들어, 면역화를 위한 HEK293, 제1 라운드 선택을 위한 인간 CXCR7에 대한 CHO-막 풍부, 제2 라운드 선택을 위한 인간 CXCR7에 대한 COS7 막 풍부)을 이용한 면역화 및 선택

c) 임의적으로, (세정제 없이) 마일드성 완충액, 예를 들어 PBS를 이용한 세정.

또한, "P25106" 이하 스위스프로트(Swissprot) 데이터베이스에서 찾아볼 수 있는 CXCR7의 인간 단백질 서열을 참고한다.

[1170] 실시예 3: HIV 검정의 실시예

[1171] 실시예 3.1: 단일-라운드 슈도바이러스 중화 검정:

문헌[James M. Binley,^{1†} Terri Wrin,² Bette Korber,³ Michael B. Zwick,¹ Meng Wang,¹ Colombe Chappey,² Gabriela Stiegler,⁴ Renate Kunert,⁴ Susan Zolla-Pazner,⁵ Hermann Katinger,⁴ Christos J. Petropoulos,² and Dennis R. Burton Comprehensive Cross-Clade Neutralization Analysis of a Panel of Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Monoclonal Antibodies Journal of Virology, December 2004, p. 13232-13252, Vol. 78, No. 23]을 참조한다.

단일 라운드의 바이러스 감염과 관련한 재조합-바이러스 검정을 이용하여 중화를 측정한다. 재조합 루시퍼라제 슈도바이러스를, 통상 50 μ g/ml(MAb) 또는 1:20 희석물(혈장)에서 출발하여 MAb 또는 열-불활성화 혈장의 10개 일련의 4배 희석물과 함께 37°C에서 1시간 동안 항온처리한다. 변이체 프로토콜에서, 바이러스를 혼합물을 표적 세포에 첨가하기 전 18시간 동안 항체와 함께 항온처리하였다. CD4 + CCR5 및 CXCR4 공동 수용체를 발현하는 U87 세포에 부가 양이온의 부재하에 바이러스-항체를 접종한다. 바이러스 스톱을 이것이 가능적이고 표적 세포 용해물에서 높은 루시퍼라제 리포터 라이트 신호를 산출하였는지를 확실히 하기 위해 스크리닝한다. 각 실험에 사용된 투입 바이러스는 표준화하지 않는다. 바이러스 감염성을 감염된 세포에서 발현되는 루시퍼라제 활성이 양을 측정함으로써 접종후 72시간에 결정한다. 중화 활성은 감염의 50%(IC_{50}) 또는 90%(IC_{90}) 억제를 제공하는데 요구되는 각 MAb 또는 혈장의 농도 또는 희석율로서 보고된다($\text{억제율 \%} = \{1 - [\text{루시퍼라제} + \text{Ab}/\text{루시퍼라제-Ab}]\} \times 100$). 비특이적 중화를 제거하기 위해, 진정한 의미의 중화를 위한 기준은 역가가 양친화성 대조군 MuLV

에 대한 것보다 HIV-1에 대해 적어도 2.5-배 더 높아야 한다는 것이다. 본 연구의 큰 규모로 인해, 각 개별 바이러스-Ab 조합은 일반적으로 단 일회 시험된다. 결과가 재현성있도록 확실히 하기 위해, 대조군 바이러스 JR-CSF(R5-친화성) 및 NL4-3(X4-친화성)은 모든 검정들에서 적어도 6회 수행된다. 수행들 내 및 수행들 간의 검정 재현성을 본 대조군들을 살펴봄으로써 평가된다.

[1174] 실시예 3.2: GHOST 검정

[1175] 문헌[Steyaert et al., 2007]을 참조한다. 일차적 HIV-1의 복제 억제는 HIV-1 감염 환자로부터의 항체에 의해 huPBL-NOD/Scid 마우스 내에서 단리된다. 문헌[Antiviral Res. 2007 Aug;75(2):129-38. Epub 2007 Mar 6]. 인간 혈장 및 정제된 면역글로불린을 고감도 GHOST 세포 기반 검정을 이용하여 중화 활성에 대해 스크리닝한다(문헌[Donners et al., 2003]). 이 세포들은 인간 골육종 세포로부터 유래되어, HIV-2 LTR 프로모터의 조절 하에 녹색 형광 단백질 및 HIV 공동 수용체(CCR5 또는 CXCR4) 중 하나인 인간 CD4를 코딩하는 유전자로 형질감염된다. 감염 세포수는 FACS에 의해 측정된다. 혈장 샘플을 1/20으로 희석하고, 500 µg/ml의 농도로 IgG 정제한다. 중화 검정의 포맷은 24/24/48(여기서, 24/x/x는 항체 및 바이러스가 예비 항온처리되는 동안의 시간이고, x/24/x는 세포가 상기 혼합물에 노출되는 동안의 시간이며, x/x/48은 바이러스 접종 개시과 FACS 분석 간의 시간임)이다. 중화율 %은 $100 - [(시험 샘플의 수 중 감염된 세포 수 / 혈청음성 대조군 중 감염된 세포 수) \times 100]$ 로 계산된다.

[1176] 실시예 3.3: PBMC 검정

[1177] 문헌[Beirnaert et al., 2000]을 참조한다. 몇가지 작은 변형을 가하여 전술된 바와 같이 바이러스 중화 검정을 수행한다(문헌[Nyambi et al., 1996]). 간략히, 바이러스 감염 PBMC(50 TCID50/웰)의 배양 상등액 및 열-불활성화 혈청(56°C에서 30분)의 2배 일련 희석물(1/10-/1,280)을 96-웰 트레이에서 혼합하여, 5% CO₂ 대기 중에 37 °C에서 1시간 동안 항온처리한다. 각 실험에서, HIV(-) 혈청을 샘플 혈청과 동일한 조건에서 검정하여, 음성 대조군으로 작용하도록 한다. 후속하여, $7.5 > 10^4$ /웰 PHA 자극, IL-2 유지 PBMC를 첨가한다. 2시간의 항온처리 후, 세포를 3회 세척하고, 20 U/ml IL-2, 15% FCS, 0.03% L-글루타민, 2 mg/ml 폴리브랜, 5 mg/ml 하이드로코르티손 및 항생제로 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 항온처리한다. 모든 중화 실험을 위해, 바이러스를 다시 적정하여, 상이한 도너 PBMC에서 바이러스 스톡의 감염성을 비교한다. 바이러스 역자가 투입 바이러스 역가와 3인자 초과 차이가 있는 경우, 중화 실험은 무효로 간주된다. 바이러스 복제는 O군뿐만 아니라 M군에 속하는 HIV-1의 항원을 포획하는 상업용 항원 포획 ELISA를 이용하여 7일 후에 평가된다(문헌[Beirnaert et al., 1998, Identification and characterization of sera from HIV-infected individuals with broad cross-neutralizing activity against group M (env clade A-H) and group O primary HIV-1 isolates. J Med Virol. 2000 Sep;62(1):14-24]). 50% 억제 용량(ID₅₀)은 음성 혈청 대조군 대비 항원 포획 검정에서 흡수값의 50% 감소를 가져오는 최대 혈청 희석율의 역수로 정의된다. <1/10의 혈청 중화 역가는 음성으로 간주된다. 혈청을 이별 검정하고, 시험은 적어도 3회 수행한다.

[1178] 실시예 3.4: HIV 생체내 중화 모델

[1179] 실시예 3.4.1: Hu-PBL(NOD/SCID)

[1180] 문헌[Gauduin, M.C., Parren, P.W., Weir, R., Barbas, C.F., Burton, D.R., Koup, R.A., 1997]을 참조한다. 인간 단클론 항체를 이용한 수동 면역화는 HIV-1의 일차 단리물에 의한 챠린지에 대해 hu-PBL-SCID 마우스를 보호한다. 문헌[Nat. Med. 3, 1389-393, Steyaert et al., 2007].

[1181] 생체내 바이러스-억제 활성을 평가하기 위해, 인간 단클론 면역글로불린을 재구성 6일 후 및 바이러스 챠린지 1일 전에 huPBL-NOD/Scid 마우스에 투여한다. 모든 주사를 복강내(i.p.) 행한다. 각 실험군은 4개의 마우스로 구성될 수 있다. 모든 마우스를 감염시키는 데 필요한 최소의 바이러스 접종물을 예비 적정에서 구한다. 이식편대숙주 반응에서 생존한 키메라 마우스(82%)를 챠린지 14일 후에 희생시키고, 마이크로 하중을 그것의 혈장 내에서 COBAS 암플리코(Amplicor) HIV-1 모니터(Monitor)TM 버전 1.5(로쉐(Roche))를 이용하여 제조업체의 설명서에 따라 측정한다. 마우스 혈청의 유용성 제한으로 인해, 이것들을 1/100로 희석하고, 이에 따라 본 검정 검출의 하한선은 약 3.70 log 당량/ml이다.

[1182] 실시예 3.4.2: SHIV 마카크 모델

[1183] 항체 주입, 질 챠린지, 및 혈액과 점액 수거를 위해, 마카크를 케타민 HC1로 약간 마취한다. SHIV89.9PD 챠린지

스톡을 성장시키고, 레서스 PBMC 중에 적정한다. 항체를 바이러스 챌린지 24시간 전에 정맥내 주입한다. 1 ml의 바이러스 스톡(600 TCID50) 1:5 희석물을 1 ml 주사기를 이용하여 마카크의 질관에 약하게 투입함으로써 질 SHIV 챌린지를 행한다. 마카크를 챌린지 후 적어도 15분 동안 복와위에 유지시킨다. 질 챌린지 30일 전, 마카크에 30 mg의 메드록시프로게스테론 아세테이트를 근육내 주사에 의해 투입했었어도 된다(문현[Depo-Provera, Upjohn, Kalamazoo, Michigan]). 프로게스테론 처리 마카크에서의 최근 적정 실험은 이 원숭이가 SHIV89.6PD의 10 내지 50 동물 감염 용량에 노출됨을 입증하였다. 질 챌린지 후, 원숭이를 임상적으로 또한 통상식의 혈액학, 림프구 서브세트 및 혈액화학 측정에 이해 추적한다. 바이러스 DNA를 위한 바이러스 공동배양 및 PCR서해부 림프절 생검을 바이러스 챌린지 3주 후에 모든 원숭이들에 대해 행한다.

실시예 4: hCXCR4에 대해 유도된 기능적 나노바디 프로파일

실시예 4.1: 2가 나노바디의 생성:

조작(engineering)에 의해 기능적 억제 프로파일을 개선하기 위해, 238D2 및 238D4에 기초한 일련의 2가 나노바디를 생성시켰다(표 B-5).

[표 B-5]

선택된 2 가 나노바디의 서열

아이노션 서열	클론명	서열 번호
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYL QMYSLKPEDTAVYYCAKSRSVRTGLYTYDNRGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSEVQLVESGGLVQTGGSLRLSCAASGFTF SSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFT ISRDNAKNMLYLQMYSLKPEDTAVYYCAKSRSVRTGLYTY DNRGQGTQVTVSS	238D2-10GS-238D2	261
EVQLMESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRRA APGKEREVAAITRGVRSGVSIAYGDSVKDRFTISRDNAK NTLYLQMNSLKPEDTAVYTCAASAIGSGALRRFEYDYSQ GTQVTSSGGGGSGGGGGGGGGGGGGSEVQLMESGGGL VQAGGSLRLSCAASGRTFNYYAMGWFRRAPGKEREVAAI TRSGVRSGVSIAYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKP EDTAVYTCAASAIGSGALRRFEYDYSQGTQVTVSS	238D4-20GS-238D4	262
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYL QMYSLKPEDTAVYYCAKSRSVRTGLYTYDNRGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSGGGGGGGSEVQLMESGGGLVQAGGSLRLSCA ASGRTFNYYAMGWFRRAPGKEREVAAITRGVRSGVSIA YGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYTCAAS AIGSGALRRFEYDYSQGTQVTVSS	238D2-15GS-238D4	263
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYL QMYSLKPEDTAVYYCAKSRSVRTGLYTYDNRGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSGGGGGGGSEVQLMESGGGLVQAGGS LRLSCAASGRTFNYYAMGWFRRAPGKEREVAAITRGVR SGVSIAYGDSVKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVY TCAASAIGSGALRRFEYDYSQGTQVTVSS	238D2-20GS-238D4	264
EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYL QMYSLKPEDTAVYYCAKSRSVRTGLYTYDNRGQGTQVTV SSGGGGSGGGGSGGGGGGGSEVQLMESGGGLVQAGGS LRLACAASGFTFEDYAIWGFRKAPGKEREVGVSICSDGST TYADSVKGRFTISTDNAKNTVYLEMNSLKPEDTAVYYCAQ QYGVGGRVVCPGPYEYDVWVGQGTQVTVSS	238D2-20GS-238C5	265

EVQLVESGGGLVQQTGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQA PGKGLEWVSGIKSSGDSTRYAGSVKGRFTISRDNAKNMLYL QMYSLKPEDTAVYYCAKSRSRTGLYTYDNRGQGTQVTV SSGGGGSGGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGFVQAGGSL RLSCETSGRPLLGYTIWFQRQVPKGKEREVFAYHRWSDGAN LYADSVKGRFTISGHNAKNTVSLQMNSLKPEDTAVYYCAA ARMTTSNDKEYLYWGQGTQVTVSS	238D2-20GS-238B10	266	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	-----	--

[1189]

실시예 4.2: 2가 나노바디의 효능:

[1190]

상이한 크기의 반복 GGGGS 서열을 가지는 아미노산 링커를 이용한 238D2 내지 238D4 내지 238D4의 재조합 연결로 CXCR4에 대한 친화도가 각기 14배 및 4.4배 증가하게 된다(표 B-6, 표 B-6). 또한 238D2가 238D4에 연결되었을 때, 겉보기 친화도의 유의적 증가도 또한 관찰되었다. 수득된 이종 2가 나노바디 238D2-20GS-238D4의 경우, CXCR4에 대한 친화도가 1가 대응물 238D2 및 238D4에 비해 각기 27배 및 17배만큼 증가하였다. 15개 아미노산과 20개 아미노산 사이의 링커 크기의 변경은 수용체 친화도에 대해 어떠한 영향도 나타내지 않는다. 그러나, 비활성 나노바디 238B10 또는 저친화도 나노바디 238C5에 대한 238D2의 연결은 수용체 친화도를 증가시키지 않았고, 심지어 저하시킨다. 이 결과는 링커가 그 단독으로 수용체 친화도를 증가시킨다는 가능성은 배제한다. 또한, 238D2과 238D4 간의 결합에 있어서의 경쟁(도 4B, 4C) 및 238D2 및 238D4의 등몰 혼합에 의한 [¹²⁵I]-CXCL12 치환 효능의 증가 결여는 동일 수용체 분자 상에의 알로스테릭 결합으로 인한 양성 협동 효과에 대해 반의를 표한다.

[1192]

[표 B-6]

1 가 대응물과 비교한, 2 가 나노바디에 의한 [¹²⁵I]-CXCL12 의 수용체 친화도 (pK_i), 상대 효능, 및 최대 치환율. CXCR4 를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포로부터의 막에 대해 실험을 수행하였다. 데이터는 평균±S.E.M.으로 나타났다. 실험 횟수는 n 으로 제시된다.

별칭	클론명 (표 B-5 참조)	치환율(%)	pK_i	상대 효능	n
L9	238D2-10GS-238D2	95 ± 5	9.16 ± 0.08	14 ^a	3
L13	238D4-20GS-238D4	96 ± 5	8.85 ± 0.08	4.4 ^b	4
L3	238D2-15GS-238D4	92 ± 6	9.45 ± 0.09	28 ^a /17 ^b	3
L8	238D2-20GS-238D4	103 ± 4	9.44 ± 0.07	27 ^a /17 ^b	3
L6	238D2-20GS-238C5	110 ± 2	7.35 ± 0.07	0.18 ^a	2
L10	238D2-20GS-238B10	43 ± 11 ^c	< 7.00	< 0.1 ^a	2
	238D2 + 238D4 (1:1)	92 ± 11	8.00 ± 0.36	1.0 ^a /0.6 ^b	3

^a 1 가 238D2 의 효능 대비 상대 효능.^b 1 가 238D4 의 효능 대비 상대 효능.^c 0.5 μM 의 최대 시험 농도에서 최대에 도달되지 않음, 0.5 μM 에서 치환.

[1193]

[1194]

[표 B-7]

화학주성

화합물 238D2-15GS-238D4 및 화합물 238D2-20GS-238D4의 최대 억제(I_{max}) 및 기능적 억제 효능(pK_i 또는 pIC_{50}). 테이터는 표준±S.E.M.로 나타냈다. 실험수는 n 로 제시된다.

238D2-15GS-238D4			238D2-20GS-238D4		
I_{max} (%)	pK_i	또는 n	I_{max} (%)	pK_i	또는 n
pIC_{50}			pIC_{50}		

화학주성

Jurkat / 0.3 nM CXCL12	107±5	9.86±0.04	3	100±4	10.19±0.27	3
------------------------	-------	-----------	---	-------	------------	---

[1195]

가장 효능이 강한 2가 나노바디 238D2-15GS-238D4 및 238D2-20GS-238D4를 추가로 기능적으로 특징분석하였다. 238D2-15GS-238D4 및 238D2-20GS-238D4의 양자 모두는 나노몰 하위 농도(각기 $pK_i = 9.86 \pm 0.04$ 및 10.19 ± 0.27 ; $n = 3$)에서의 CXCL12의 화학유인 효과를 길항하였다. 결론적으로, 나노바디 238D2 및 238D4의 단쇄 분자로의 연결은 CXCR4의 차단을 통해 1 내지 2차 등급만큼의 항화학주성 효능의 유의적 증가를 가져온다(표 B-7 및 표 B-4 참조).

실시예 4.3: 12G5 대 1가 238D2, 238D4 및 2가 나노바디의 효능 비교

[1198]

막 실험에서, 12G5은 단지 125I-CXCL12의 50%만을 치환하는 것으로 보인다. 본 발명자들은 12G5가 CXCR4 기능을 효과적으로 억제하는지의 여부를 시험하고자 하였다.

[1199]

이노시톨 인산염 측정

[1200]

12G5를 hCXCR4/Gα_{q15}에 대해 완전 곡선($n=2$) 및 단일 점(10 nM)로서 시험하였고; 세포를 30 nM CXCL12로 자극하였다.

[1201]

방법: 제1 일에, HEK293T 세포를 2백만개 세포/디쉬의 밀도로 플레이팅하였다. 제2 일에, 이 세포들을 PEI 방법을 이용하여 $2.5 \mu\text{g}$ CXCR4 DNA 및 $2.5 \mu\text{g}$ Gα_{q15}로 형질감염시켰다. 세포를 다음 날 폴리-L-리신으로 코팅된 24웰 플레이트에 플레이팅하고(500 μl /웰), 4 내지 6시간 후에 이노시톨-비포함 배지 중 $2 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ ^{3}H -이노시톨로 표지하였다. 제4 일에, 세포를 37°C에서 2시간 동안 로센킬드(Rosenkilde) 완충액 중에 나노바디, 12G5 또는 $1 \mu\text{M}$ AMD3100 중 하나로 예비 자극하였다. 이 예비 자극 후, 30 nM CXCL12(또는 기저 신호전달을 위한 완충액) 및 10 mM LiCl의 양자 모두를 각 웰에 첨가한 후(최종 농도), 37°C에서 최종 2시간 항온처리하였다. 이 최종 항온 처리한 후, 자극 배지의 흡인 및 10 mM 포름산의 첨가로 인해 반응을 중지시켰다(도 9).

[1202]

실시예 5: 나노바디의 작용 방식

[1203]

실시예 5.1. CXCR4-특이적 나노바디는 CXCR4의 구성적 활성 돌연변이체에 대한 중성 길항제 또는 역 길항제로서 거동한다

[1204]

CXCR4-특이적 1가 나노바디 238D2 및 238D4 및 이들의 2가 융합 산물 L3 및 L8 을 구성적 활성 CXCR4 돌연변이체 N119A(A류 GPCR의 발레스트로-바인슈타인(Ballestros-Weinstein) 넘버링에서 N3.35A와 균등함)에 대해 조사하였다. N119의 돌연변이체는 구성적 활성 돌연변이체(CAM)에 대한 효모 리포터 유전자 검정을 이용하여 CXCR4 랜덤 돌연변이로부터 선택된 유일의 돌연변이체로서 Peiper 및 동료에 의해 동정되었다(문헌[Zhang W.B., Navenot J.M., Haribabu B., Tamamura H., Hiramatsu K., Omagari A., Pei G., Manfredi J.P., Fujii N., Broach J.R., Peiper S.C. (2002). A point mutation that confers constitutive activity to CXCR4 reveals that T140 is an inverse agonist and that AMD3100 and ALX40-4C are weak partial agonists. J. Biol. Chem. 277:24515-24521]). 다른 A류 GPCR에 대한 다수의 CAM 및 CXCR4에 대한 부가적 CAM을 생성시키기 위한 추가 노력(문헌[Berchiche et al., 2007])에도 불구하고, CXCR4의 N119 돌연변이체는 이 수용체에 대한 유일의 공지 CAM로 남아있다. 238D2 및 238D4의 양자 모두의 1가 나노바디는 CXCR4 (N119A)에 결합할 수 있었다. 이들의 결합 친화도는 야생형 수용체에 비해 다소 적었다. 감소된 친화도로 인해, 2 μM 의 최고 나노바디 시험 농도에서 어떠한 안정기(plateau)도 도달되지 않았다(도 10).

[1205]

방법: 야생형 CXCR4에 대해 전술된 바와 같이 [125I]-CXCL12(40 pM)을 이용한 막의 제조 및 경쟁 결합 실험을

수행하였다(상기 참조).

[1206] CXCR4 (N119A)에 대한 1가 나노바디 238D2 및 238D4 및 2가 구성물 L3 및 L8의 기능적 프로파일을 가져 이노시톨 인산염 누적의 리간드 유도 변경을 측정함으로써 조사하였다. CXCR4 (N119A)를 일시적으로 발현하는 HEK293T 세포는 야생형 CXCR4 또는 모의(mock)(동일 수준의 가상물)에 비해 이노시톨 인산염의 기저 속도보다 3 내지 8 배 더 높은 기저 속도를 나타낸다. 돌연변이체 수용체를 추가로 자극하는 CXCL12의 능력이 야생형에 비해 감소된다(기저 대비 0.4배)(도 11A). 238D4, L3 및 L8은 상기 돌연변이체에서 부분적으로 역 작동제로서 거동하고, CXCR4 (N119A)의 구성적으로 증가된 기저 신호전달을 49, 64, 및 65%만큼 각기 감소시킨다 (Fig 11A). 기저 이노시톨 인산염 누적의 나노바디 유도 감소는 선택적 중성 CXCR4 길항제 플레리사포르(plerixafor)에 의해 길항되었고, 이로써 관찰된 역 길항 효과가 CXCR4 (N119A)에 의해 매개됨이 확인된다(도 11B-D). 238D2 및 플레리사포르에 대해서는 유의적 작용 활성도 역 길항 활성도 관찰되지 않았으나(도 11A), 이들 리간드는 명백히 돌연변이체 수용체에 결합한다(상기 참조).

[1207] 본 발명자의 결과는, 나노바디가 구성적 활성 CXCR4 돌연변이체에 대해 중성 길항제 또는 역 작동제로서 작용할 수 있음을 나타낸다. 유의적 상당수의 최고 판매 GPCR 약물이 중성 길항제로서보다 역 길항제로서 거동하고(문헌[Milligan G. (2003). Constitutive activity and inverse agonists of G protein-coupled receptors: a current perspective. Mol. Pharmacol. 64:1271-1276]), 역 작동제는 암을 비롯한 수가지 질병에 대한 중성 길항제와 비교하여 특정 치료 이익을 가질 수 있음이 주장되었다(문헌[Kenakin T. (2004). Efficacy as a vector: the relative prevalence and paucity of inverse agonism. Mol. Pharmacol. 65:2-11]). CXCR4-특이적 나노바디가 역 길항제로서 거동할 수 있다는 본 발명자의 관찰의 신규성에도 불구하고, 역 CXCR4 작동적 작용의 생리학적 관련성이 명료하지 않다. 본 발명자들은 이노시톨 인산염 누적 검정에서의 모의와 비교하여 CXCR4(wt)의 어떠한 유의적 기저 활성도 검출할 수 없었던 바, 적어도 본 검정에서 어떠한 역 작동 작용을 검출하는 것은 불가능하다. 또한, CXCR4의 가장 명백한 기능은 줄기 세포의 골수로의 화학주성 보충이다. 화학주성은 세포 표면 수용체의 비대칭 활성화에 의해 매개되어, 세포가 화학유인 구배로 이동하도록 한다. 따라서, 화학주성은 엄격히 화학주성 리간드에 의존한다. 그러나, 역 길항제는 CXCR4 유사 화학운동성의 다른 기능 또는 종양 성장의 촉진을 억제하는 데 중성 길항제보다 우수할 수 있다.

실시예 6: CXCR4에 대해 유도된 나노바디 또는 나노바디 구성물의 가능한 용도

[1209] · 면역 결핍 장애

[1210] · WHIM 증후군: 무사마귀, 저감마글로부민혈증, 감염 및 호중구 악틴 부족증

[1211] · 암:

[1212] - 조혈모세포 암: CLL, AML, ALL, MM, 비호지킨 림프종

[1213] - 고형 종양: 유방암, 폐암, 뇌암

[1214] - 종양의 간질 화학내성

[1215] - 백혈병 및 기타 암

[1216] - 줄기 세포 동원

[1217] - 종양 세포 생존 및 약물 내성을 부여하는 접착성 간질 상호작용 파괴

[1218] - 종양 세포 형태 조직 부위의 동원, 및 통상적 요법에의 보다 용이한 접근성 제공

[1219] - 종양 세포의 이동 및 전파(전이)의 차단

[1220] - 파라크린 성장 및 생존 신호의 차단

[1221] - SDF-1의 신생혈관촉진의 차단

[1222] · 염증성 질병

[1223] · RA, 천식, 폐섬유증, SLE

[1224] · 상해 조직(심장, 뇌)로의 줄기 세포 보충

[1225] · 신경-염증 질병

- [1226] · MS, 뇌졸중, HIV-관련 치매
- [1227] · 감염 질병
- [1228] · HIV/AIDS, 웨스트 나일 바이러스 뇌염
- [1229] 실시예 7: 몇가지 치료적 관련성 GPCR의 비제한적 목록 (및 본 발명의 아미노산 서열, 나노바디 또는 폴리펩티드의 요망되는 작용)의 표 C
- [1230] **A류 GPCR**
- [1231] - 아세틸콜린 수용체(작동제),
- [1232] - 무스카린성 수용체(작동제),
- [1233] - 무스카린성 M1 수용체(작동제),
- [1234] - 무스카린성 M2 수용체(작동제),
- [1235] - 무스카린성 M3 수용체(작동제),
- [1236] - 무스카린성 M4 수용체(작동제),
- [1237] - 무스카린성 M5 수용체(작동제)
- [1238] - 무스카린성 수용체(부분적 작동제)
- [1239] - 안드레노셉터(작동제),
- [1240] - 알파 아드레노셉터(작동제),
- [1241] - 알파 1 아드레노셉터(작동제),
- [1242] - 알파 1A 아드레노셉터(작동제),
- [1243] - 알파 1B 아드레노셉터(작동제)
- [1244] - 알파 1D 아드레노셉터(작동제)
- [1245] - 알파 2 아드레노셉터(작동제),
- [1246] - 알파 2A 아드레노셉터(작동제),
- [1247] - 알파 2B 아드레노셉터(작동제),
- [1248] - 알파 2C 아드레노셉터(작동제),
- [1249] - 알파 2 아드레노셉터(부분적 작동제)
- [1250] - 알파 3 아드레노셉터(작동제),
- [1251] - 베타아드레노셉터(작동제),
- [1252] - 베타1 아드레노셉터(작동제),
- [1253] - 베타2 아드레노셉터(작동제),
- [1254] - 베타3 아드레노셉터(작동제),
- [1255] - 도파민 수용체(작동제),
- [1256] - 도파민 D5 수용체(작동제)
- [1257] - 도파민 D1 수용체(작동제),
- [1258] - 도파민 D2 수용체(작동제),
- [1259] - 도파민 D3 수용체(작동제),
- [1260] - 도파민 D4 수용체(작동제),

- [1261] - 히스타민 수용체(작동제),
- [1262] - 히스타민 H1 수용체(작동제),
- [1263] - 히스타민 H2 수용체(작동제)
- [1264] - 히스타민 H3 수용체(작동제),
- [1265] - 히스타민 H4 수용체(작동제),
- [1266] - 5-HT GPCR(작동제),
- [1267] - 5-HT 1(작동제),
- [1268] - 5-HT 2(작동제),
- [1269] - 5-HT 4(작동제),
- [1270] - 5-HT 5a(작동제),
- [1271] - 5-HT 5b(작동제)
- [1272] - 5-HT 6(작동제),
- [1273] - 5-HT 7(작동제),
- [1274] - 미량 아민-관련 수용체(작동제),
- [1275] - 미량 아민-관련 수용체-1(작동제),
- [1276] - 미량 아민-관련 수용체-2(작동제)
- [1277] - 미량 아민-관련 수용체-3(작동제)
- [1278] - 미량 아민-관련 수용체-4(작동제)
- [1279] - 미량 아민-관련 수용체-5(작동제)
- [1280] - 미량 아민-관련 수용체-6(작동제)
- [1281] - 미량 아민-관련 수용체-7(작동제)
- [1282] - 미량 아민-관련 수용체-8(작동제)
- [1283] - 미량 아민-관련 수용체-9(작동제)
- [1284] - 아펠린 수용체(작동제),
- [1285] - 칸나비노이드수용체(작동제),
- [1286] - 칸나비노이드CB1 수용체(작동제),
- [1287] - 칸나비노이드CB2 수용체(작동제),
- [1288] - 라이소스핑고지질 수용체(작동제),
- [1289] - 스피고신-1-인산염 수용체-1(작동제),
- [1290] - 라이소포스파티레이트-1 수용체(작동제)
- [1291] - 스피고신-1-인산염 수용체-3(작동제),
- [1292] - 라이소포스파티레이트-2 수용체(작동제)
- [1293] - 스피고신-1-인산염 수용체-2(작동제)
- [1294] - 스피고신-1-인산염 수용체-4(작동제),
- [1295] - 라이소포스파티레이트-3 수용체(작동제)
- [1296] - 스피고신-1-인산염 수용체-5(작동제)

- [1297] - A류 호르몬 단백질 GPCR(작동제),
- [1298] - FSH(작동제),
- [1299] - 황체형성 호르몬 수용체(작동제),
- [1300] - TSH(작동제),
- [1301] - 류코트리엔(작동제),
- [1302] - 류코트리엔 BLT 수용체(작동제),
- [1303] - 시스테이닐 류코트리엔 수용체(작동제),
- [1304] - 멜라토닌(작동제),
- [1305] - 멜라토닌 MT1(작동제),
- [1306] - 멜라토닌 MT2(작동제),
- [1307] - 멜라토닌 MT3(작동제)
- [1308] - GPCR 유사 A류 뉴클레오티드(작동제),
- [1309] - 아데노신 수용체(작동제),
- [1310] - P2Y 수용체(작동제),
- [1311] - A류 오편 GPCR(작동제),
- [1312] - 글렐린(작동제),
- [1313] - A류 웨터드 GPCR(작동제),
- [1314] - 안지오텐신 수용체(작동제),
- [1315] - 안지오텐신 I 수용체(작동제),
- [1316] - 안지오텐신 II 수용체(작동제),
- [1317] - 봄베신 수용체(작동제),
- [1318] - 봄베신 BB1 수용체(작동제)
- [1319] - 봄베신 BB2 수용체(작동제)
- [1320] - 봄베신 bb3 수용체(작동제),
- [1321] - 가스트린 방출 웨터드 리간드,
- [1322] - 뉴로메딘 B 리간드
- [1323] - 뉴로메딘 C 리간드
- [1324] - 브래디키닌 수용체(작동제),
- [1325] - 브래디키닌 B1 수용체(작동제),
- [1326] - 브래디키닌 B2 수용체(작동제),
- [1327] - C3a 수용체(작동제),
- [1328] - C5a(작동제),
- [1329] - CCK 수용체(작동제),
- [1330] - CCK 1 수용체(작동제),
- [1331] - CCK 2 수용체(작동제),
- [1332] - 캐스트린(작동제),

- [1333] - 케모카인(작동제),
- [1334] - CC 케모카인 수용체(작동제),
- [1335] - CCR1 케모카인(작동제),
- [1336] - CCR2 케모카인(작동제),
- [1337] - CCR3 케모카인(작동제),
- [1338] - CCR4 케모카인(작동제),
- [1339] - CCR5 케모카인(작동제),
- [1340] - CCR6 케모카인(작동제),
- [1341] - CCR7 케모카인(작동제)
- [1342] - CCR8 케모카인(작동제),
- [1343] - CCR9 케모카인(작동제)
- [1344] - CCR10 케모카인(작동제),
- [1345] - CCR11 케모카인(작동제)
- [1346] - CX3C 케모카인 수용체(작동제),
- [1347] - CX3CR1 케모카인(작동제),
- [1348] - XCR1 케모카인(작동제)
- [1349] - CXC 케모카인 수용체(작동제),
- [1350] - CXCR1 케모카인(작동제)
- [1351] - CXCR3 케모카인(작동제),
- [1352] - CXCR4 케모카인(작동제),
- [1353] - CXCR5 케모카인(작동제)
- [1354] - 안드레노메틸린 수용체(작동제),
- [1355] - 엔도텔린(작동제),
- [1356] - 엔도텔린 ET-A(작동제),
- [1357] - 엔도텔린 ET-B(작동제),
- [1358] - 갈라닌(작동제),
- [1359] - 갈라닌 GAL1(작동제),
- [1360] - 갈라닌 GAL2(작동제),
- [1361] - 갈라닌 GAL3(작동제)
- [1362] - IL-9(작동제),
- [1363] - KiSS-1 수용체(작동제),
- [1364] - 멜라닌 농축 호르몬(작동제),
- [1365] - MCH 수용체-1(작동제)
- [1366] - MCH 수용체-2(작동제)
- [1367] - 멜라노코르틴(작동제),
- [1368] - 멜라노코르틴 MC1(작동제),

- [1369] - ACTH 수용체(작동제),
- [1370] - 멜라노코르틴 MC3(작동제),
- [1371] - 멜라노코르틴 MC4(작동제),
- [1372] - 멜라노코르틴 MC5(작동제),
- [1373] - NK(작동제),
- [1374] - NK1(작동제),
- [1375] - NK2(작동제)
- [1376] - NK3(작동제), 약물: 1
- [1377] - 뉴로펩티드 Y 수용체(작동제),
- [1378] - 뉴로펩티드 Y1 수용체(작동제)
- [1379] - 뉴로펩티드 Y2 수용체(작동제),
- [1380] - 뉴로펩티드 Y4 수용체(작동제),
- [1381] - 뉴로펩티드 Y5 수용체(작동제),
- [1382] - 뉴로펩티드 Y6 수용체(작동제)
- [1383] - 뉴로텐신 수용체(작동제),
- [1384] - 뉴로텐신 NTS1(작동제),
- [1385] - 뉴로텐신 NTS2(작동제)
- [1386] - 오렉신 & 뉴로펩티드 FF 수용체(작동제),
- [1387] - 오렉신(작동제),
- [1388] - 오피오이드(작동제),
- [1389] - 텔타 오피오이드(작동제),
- [1390] - 카파 오피오이드(작동제),
- [1391] - 무 오피오이드(작동제),
- [1392] - ORL1 수용체(작동제),
- [1393] - 오피오이드(부분적 작동제)
- [1394] - 시그마 오피오이드(작동제),
- [1395] - 오렉신 & 뉴로펩티드 FF 수용체(작동제),
- [1396] - 뉴로펩티드 FF 수용체(작동제),
- [1397] - 뉴로펩티드 FF1 수용체(작동제)
- [1398] - 뉴로펩티드 FF2 수용체(작동제),
- [1399] - 오렉신(작동제),
- [1400] - 오렉신-1(작동제)
- [1401] - 오렉신-2(작동제)
- [1402] - 프로테아제-활성화 수용체(작동제),
- [1403] - 프로테아제-활성화 수용체-1(작동제),
- [1404] - 프로테아제-활성화 수용체-2(작동제),

- [1405] - 프로테아제-활성화 수용체-3(작동제)
- [1406] - 프로테아제-활성화 수용체-4(작동제)
- [1407] - 프로카네티신 수용체(작동제),
- [1408] - 프로카네티신 수용체-1(작동제),
- [1409] - 프로카네티신 수용체-2(작동제),
- [1410] - 소마토스타틴(작동제),
- [1411] - 소마토스타틴 1(작동제),
- [1412] - 소마토스타틴 2(작동제),
- [1413] - 소마토스타틴 3(작동제),
- [1414] - 소마토스타틴 4(작동제),
- [1415] - 소마토스타틴 5(작동제),
- [1416] - 유로텐신 II(작동제),
- [1417] - 바소프레신 유사 수용체(작동제),
- [1418] - 옥시토신(작동제),
- [1419] - 바로프레신(작동제),
- [1420] - 바로프레신 V1(작동제),
- [1421] - 바로프레신 V2(작동제),
- [1422] - 프로스타노이드 수용체(작동제),
- [1423] - DP 프로스타노이드(작동제),
- [1424] - PGD2(작동제),
- [1425] - EP1 프로스타노이드(작동제),
- [1426] - PGE2(작동제),
- [1427] - EP2 프로스타노이드(작동제),
- [1428] - PGE2(작동제),
- [1429] - EP3 프로스타노이드(작동제),
- [1430] - PGE2(작동제),
- [1431] - EP4 프로스타노이드(작동제),
- [1432] - PGE2(작동제),
- [1433] - FP 프로스타노이드(작동제),
- [1434] - PGF2 알파(작동제),
- [1435] - IP 프로스타노이드(작동제),
- [1436] - 프로스타사이클린(작동제),
- [1437] - 프로스타노이드 수용체(부분적 작동제)
- [1438] - TP 프로스타노이드(작동제),
- [1439] - 트롬복산 A2(작동제)
- [1440] - 숙시네이트 수용체 1(작동제)

- [1441] - TRH(작동제),
- [1442] - TRH1(작동제)
- [1443] - TRH2(작동제)
- [1444] - 서비 유형-1 수용체(작동제)
- [1445] - 서비 유형-1 수용체-1(작동제)
- [1446] - 서비 유형-1 수용체-2(작동제)
- [1447] - 서비 유형-1 수용체-3(작동제)
- [1448] - 서비 유형-1 수용체-4(작동제)
- [1449] - 서비 유형-1 수용체-5(작동제)
- [1450] - 아펠린 수용체(조절제),
- [1451] - 칸나비노이드수용체(조절제),
- [1452] - 케모카인 수용체 유사 1(조절제),
- [1453] - 라이소스핑고지질 수용체(조절제),
- [1454] - A류 호르몬 단백질 GPCR(조절제),
- [1455] - 류코트리엔 수용체(조절제),
- [1456] - 멜라토닌 수용체(조절제),
- [1457] - GPCR 유사 A류 뉴클레오티드(조절제),
- [1458] - A류 오편 GPCR(조절제),
- [1459] - PAF 수용체(조절제),
- [1460] - A류 웨티드 GPCR(조절제),
- [1461] - 프로스타노이드 수용체(조절제),
- [1462] - 숙시네이트 수용체 1(조절제)
- [1463] - TRH 수용체(조절제),
- [1464] - 서비 유형-1 수용체(조절제),

B류 GPCR

- [1465] - G-단백질 결합 수용체-3(조절제),
- [1466] - G-단백질 결합 수용체-3(작동제)
- [1467] - G-단백질 결합 수용체-3(길항제),
- [1468] - G-단백질 결합 수용체-6(조절제),
- [1469] - G-단백질 결합 수용체-6(작동제)
- [1470] - G-단백질 결합 수용체-6(길항제),
- [1471] - G-단백질 결합 수용체-12(조절제),
- [1472] - G-단백질 결합 수용체-12(작동제)
- [1473] - G-단백질 결합 수용체-12(길항제),
- [1474] - G-단백질 결합 수용체-14(조절제)
- [1475] - G-단백질 결합 수용체-14(조절제)

- [1476] - G-단백질 결합 수용체-14(작동제)
- [1477] - G-단백질 결합 수용체-14(길항제)
- [1478] - B류 GPCR(작동제),
- [1479] - CRF-1 수용체(작동제)
- [1480] - CRF-2 수용체(작동제),
- [1481] - 칼시토닌 수용체(조절제),
- [1482] - 칼시토닌(작동제),
- [1483] - 칼시토닌(길항제),
- [1484] - ACTH 방출 인자 수용체(조절제),
- [1485] - CRF-1 수용체(조절제),
- [1486] - CRF-1 수용체(작동제)
- [1487] - CRF-1 수용체(길항제),
- [1488] - CRF-2 수용체(조절제),
- [1489] - CRF-2 수용체(작동제),
- [1490] - CRF-2 수용체(길항제),
- [1491] - ACTH 방출 인자(작동제),
- [1492] - CRF-1 수용체(작동제)
- [1493] - CRF-2 수용체(작동제),
- [1494] - ACTH 방출 인자(길항제),
- [1495] - CRF-1 수용체(길항제),
- [1496] - CRF-2 수용체(길항제),
- [1497] - 글루카곤 유사 웨티드 수용체(조절제),
- [1498] - 글루카곤 유사 웨티드 1 수용체(조절제),
- [1499] - 글루카곤 유사 웨티드 2 수용체(조절제),
- [1500] - 글루카곤 유사 웨티드(작동제),
- [1501] - 글루카곤 유사 웨티드(길항제),
- [1502] - 글루카곤 수용체(조절제),
- [1503] - 글루카곤(작동제),
- [1504] - 글루카곤(길항제),
- [1505] - GHRH 수용체(조절제),
- [1506] - GHRH(작동제),
- [1507] - 성장 호르몬 방출 인자(길항제),
- [1508] - PACAP 유형 I 수용체(조절제),
- [1509] - PACAP 유형 I 수용체(작동제),
- [1510] - PACAP 유형 I 수용체(길항제)
- [1511] - PTH 수용체(조절제),

- [1512] - PTH-1 수용체(조절제)
- [1513] - PTH-2 수용체(조절제)
- [1514] - PTH(작동제),
- [1515] - PTH(길항제),
- [1516] - 세크레틴 수용체(조절제),
- [1517] - 세크레틴(작동제),
- [1518] - 세크레틴(길항제)
- [1519] - VIP 수용체(조절제),
- [1520] - VIP-1 수용체(조절제),
- [1521] - VIP-2 수용체(조절제),
- [1522] - VIP(작동제),
- [1523] - VIP(길항제),
- [1524]
- [1525] **C류 GPCR**
- [1526] - C류 GPCR(조절제),
- [1527] - C류 GPCR(작동제),
- [1528] - GABA B 수용체(작동제),
- [1529] - 대사성 글루타메이트 수용체(작동제),
- [1530] - 대사성 글루타메이트 수용체 1(작동제),
- [1531] - 대사성 글루타메이트 수용체 2(작동제),
- [1532] - 대사성 글루타메이트 수용체 3(작동제),
- [1533] - 대사성 글루타메이트 수용체 4(작동제),
- [1534] - 대사성 글루타메이트 수용체 5(작동제),
- [1535] - 대사성 글루타메이트 수용체 6(작동제)
- [1536] - 대사성 글루타메이트 수용체 7(작동제)
- [1537] - 대사성 글루타메이트 수용체 8(작동제)

[1538]

[표 D] 인간 GPCR에 대한 비제한적인 목록

5HT1A_인간 (P08908)	HTR1A	세로토닌 타입 1 호모 사피엔스(인간)
5HT1B_인간 (P28222)	HTR1B	세로토닌 타입 1 호모 사피엔스(인간)
5HT1D_인간 (P28221)	HTR1D	세로토닌 타입 1 호모 사피엔스(인간)
5HT1E_인간 (P28566)	HTR1E	세로토닌 타입 1 호모 사피엔스(인간)
5HT1F_인간 (P30939)	HTR1F	세로토닌 타입 1 호모 사피엔스(인간)
5HT2A_인간 (P28223)	HTR2A	세로토닌 타입 2 호모 사피엔스(인간)
5HT2B_인간 (P41595)	HTR2B	세로토닌 타입 2 호모 사피엔스(인간)
5HT2C_인간 (P28335)	HTR2C	세로토닌 타입 2 호모 사피엔스(인간)
5HT4R_인간 (Q13639)	HTR4	세로토닌 타입 4 호모 사피엔스(인간)
5HT5A_인간 (P47898)	HTR5A	세로토닌 타입 5 호모 사피엔스(인간)
5HT6R_인간 (P50406)	HTR6	세로토닌 타입 6 호모 사피엔스(인간)
5HT7R_인간 (P34969)	HTR7	세로토닌 타입 7 호모 사피엔스(인간)
AA1R_인간 (P30542)	ADORA1	아데노신 타입 1 호모 사피엔스(인간)
AA2AR_인간 (P29274)	ADORA2A	아데노신 타입 2 호모 사피엔스(인간)
AA2BR_인간 (P29275)	ADORA2B	아데노신 타입 2 호모 사피엔스(인간)
AA3R_인간 (P33765)	ADORA3	아데노신 타입 3 호모 사피엔스(인간)
ACM1_인간 (P11229)	CHRM1	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 1 호모 사피엔스(인간)
ACM2_인간 (P08172)	CHRM2	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 2 호모 사피엔스(인간)
ACM3_인간 (P20309)	CHRM3	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 3 호모 사피엔스(인간)
ACM4_인간 (P08173)	CHRM4	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 4 호모 사피엔스(인간)
ACM5_인간 (P08912)	CHRM5	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 5 호모 사피엔스(인간)
ACTHR_인간 (Q01718)	MC2R	부신피질자극 호르몬 호모 사피엔스(인간)
ADA1A_인간 (P35348)	ADRA1A	알파 아드레노셉터 타입 1 호모 사피엔스(인간)
ADA1B_인간 (P35368)	ADRA1B	알파 아드레노셉터 타입 1 호모 사피엔스(인간)
ADA1D_인간 (P25100)	ADRA1D	알파 아드레노셉터 타입 1 호모 사피엔스(인간)
ADA2A_인간 (P08913)	ADRA2A	알파 아드레노셉터 타입 2 호모 사피엔스(인간)
ADA2B_인간 (P18089)	ADRA2B	알파 아드레노셉터 타입 2 호모 사피엔스(인간)
ADA2C_인간 (P18825)	ADRA2C	알파 아드레노셉터 타입 2 호모 사피엔스(인간)
ADM_R_인간 (O15218)	ADM_R	아드레노메톨린 (G10D) 호모 사피엔스(인간)
ADRB1_인간 (P08588)	ADRB1	베타 아드레노셉터 타입 1 호모 사피엔스(인간)
ADRB2_인간 (P07550)	ADRB2	베타 아드레노셉터 타입 2 호모 사피엔스(인간)

[1539]

ADRB3_인간 (P13945)	ADRB3	베타 아드레노셉터 타입 3	호모 사피엔스(인간)
AGTR1_인간 (P30556)	AGTR1	안지오텐신 타입 1	호모 사피엔스(인간)
AGTR2_인간 (P50052)	AGTR2	안지오텐신 타입 2	호모 사피엔스(인간)
APJ_인간 (P35414)	AGTRL1	APJ 유사	호모 사피엔스(인간)
BAI1_인간 (O14514)	BAI1	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI)	호모 사피엔스(인간)
BAI2_인간 (O60241)	BAI2	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI)	호모 사피엔스(인간)
BAI3_인간 (O60242)	BAI3	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI)	호모 사피엔스(인간)
BKRB1_인간 (P46663)	BDKRB1	브래디키닌	호모 사피엔스(인간)
BKRB2_인간 (P30411)	BDKRB2	브래디키닌	호모 사피엔스(인간)
BRS3_인간 (P32247)	BRS3	봄베신	호모 사피엔스(인간)
C3AR_인간 (Q16581)	C3AR1	C5a 아나필라톡신	호모 사피엔스(인간)
C5ARL_인간 (Q9P296)	GPR77	C5a 아나필라톡신	호모 사피엔스(인간)
C5AR_인간 (P21730)	C5AR1	C5a 아나필라톡신	호모 사피엔스(인간)
CALCR_인간 (P30988)	CALCR	칼시토닌	호모 사피엔스(인간)
CALRL_인간 (Q16602)	CALCRL	칼시토닌	호모 사피엔스(인간)
CASR_인간 (P41180)	CASR	세포외 칼슘 감자	호모 사피엔스(인간)
CCBP2_인간 (O00590)	CCBP2	C-C 케모카인 타입 X	호모 사피엔스(인간)
CCIKAR_인간 (P32238)	CCIKAR	CCK 타입 A	호모 사피엔스(인간)
CCR10_인간 (P46092)	CCR10	C-C 케모카인 타입 10	호모 사피엔스(인간)
CCR1_인간 (P32246)	CCR1	C-C 케모카인 타입 1	호모 사피엔스(인간)
CCR2_인간 (P41597)	CCR2	C-C 케모카인 타입 2	호모 사피엔스(인간)
CCR3_인간 (P51677)	CCR3	C-C 케모카인 타입 3	호모 사피엔스(인간)
CCR4_인간 (P51679)	CCR4	C-C 케모카인 타입 4	호모 사피엔스(인간)
CCR5_인간 (P51681)	CCR5	C-C 케모카인 타입 5	호모 사피엔스(인간)
CCR6_인간 (P51684)	CCR6	C-C 케모카인 타입 6	호모 사피엔스(인간)
CCR7_인간 (P32248)	CCR7	C-C 케모카인 타입 7	호모 사피엔스(인간)
CCR8_인간 (P51685)	CCR8	C-C 케모카인 타입 8	호모 사피엔스(인간)
CCR9_인간 (P51686)	CCR9	C-C 케모카인 타입 9	호모 사피엔스(인간)
CCRL1_인간 (Q9NPB9)	CCRL1	C-C 케모카인 타입 11	호모 사피엔스(인간)
CD97_인간 (P48960)	CD97	EMR1	호모 사피엔스(인간)
CELR1_인간 (Q9NYQ6)	CELSR1	카드해린 EGF LAG (CELSR)	호모 사피엔스(인간)
CELR2_인간 (Q9HCU4)	CELSR2	카드해린 EGF LAG (CELSR)	호모 사피엔스(인간)
CELR3_인간 (Q9NYQ7)	CELSR3	카드해린 EGF LAG (CELSR)	호모 사피엔스(인간)
CLTR1_인간 (Q9Y271)	CYSLTR1	시스테이닐 류코트리엔	호모 사피엔스(인간)
CLTR2_인간 (Q9NS75)	CYSLTR2	시스테이닐 류코트리엔	호모 사피엔스(인간)
CML1_인간 (Q99788)	CMKLR1	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)

CML2_인간	(Q99527)	GPR30	케모카인 수용체-유사 2	호모 사피엔스(인간)
CNR1_인간	(P21554)	CNR1	칸나비노이드	호모 사피엔스(인간)
CNR2_인간	(P34972)	CNR2	칸나비노이드	호모 사피엔스(인간)
CRFR1_인간	(P34998)	CRHR1	부신피질자극	호르몬 방출 인자
사피엔스(인간)				호모
CRFR2_인간	(Q13324)	CRHR2	부신피질자극	호르몬 방출 인자
사피엔스(인간)				호모
CX3C1_인간	(P49238)	CX3CR1	C-X3-C	케모카인
				호모 사피엔스(인간)
CXCR1_인간	(P25024)	IL8RA	인터류킨-8	타입 A
				호모 사피엔스(인간)
CXCR3_인간	(P49682)	CXCR3	C-X-C	케모카인 타입 3
				호모 사피엔스(인간)
CXCR4_인간	(P61073)	CXCR4	C-X-C	케모카인 타입 4
				호모 사피엔스(인간)
CXCR5_인간	(P32302)	BLR1	C-X-C	케모카인 타입 5
				호모 사피엔스(인간)
CXCR6_인간	(O00574)	CXCR6	C-X-C	케모카인 타입 6 (본조)
사피엔스(인간)				호모
DRD1_인간	(P21728)	DRD1	도파민	척추동물 타입 1
				호모 사피엔스(인간)
DRD2_인간	(P14416)	DRD2	도파민	척추동물 타입 2
				호모 사피엔스(인간)
DRD3_인간	(P35462)	DRD3	도파민	척추동물 타입 3
				호모 사피엔스(인간)
DRD4_인간	(P21917)	DRD4	도파민	척추동물 타입 4
				호모 사피엔스(인간)
DRD5_인간	(P21918)	DRD5	도파민	척추동물 타입 1
				호모 사피엔스(인간)
DUFFY_인간	(Q16570)	DARC	Duffy 항원	호모 사피엔스(인간)
EBI2_인간	(P32249)	EBI2	EBV-유도	호모 사피엔스(인간)
EDG1_인간	(P21453)	EDG1	스핑고신 1-인산염	Edg-1
				호모 사피엔스(인간)
EDG2_인간	(Q92633)	EDG2	라이소포스파티드산	Edg-2
				호모 사피엔스(인간)
EDG3_인간	(Q99500)	EDG3	스핑고신 1-인산염	Edg-3
				호모 사피엔스(인간)
EDG4_인간	(Q9HBW0)	EDG4	라이소포스파티드산	Edg-4
사피엔스(인간)				호모
EDG5_인간	(O95136)	EDG5	스핑고신 1-인산염	Edg-5
				호모 사피엔스(인간)
EDG6_인간	(O95977)	EDG6	스핑고신 1-인산염	Edg-6
				호모 사피엔스(인간)
EDG7_인간	(Q9UBY5)	EDG7	라이소포스파티드산	Edg-7
사피엔스(인간)				호모
EDG8_인간	(Q9H228)	EDG8	스핑고신 1-인산염	Edg-8
				호모 사피엔스(인간)
EDNRA_인간	(P25101)	EDNRA	엔도렐린	호모 사피엔스(인간)
EDNRB_인간	(P24530)	EDNRB	엔도렐린	호모 사피엔스(인간)
ELTD1_인간	(Q9HBW9)	ELTD1	ETL	수용체
				호모 사피엔스(인간)
EMR1_인간	(Q14246)	EMR1	EMR1	호모 사피엔스(인간)
EMR2_인간	(Q9UHX3)	EMR2	EMR1	호모 사피엔스(인간)
EMR3_인간	(Q9BY15)	EMR3	EMR1	호모 사피엔스(인간)
EMR4_인간	(Q86SQ3)	EMR4	단편	호모 사피엔스(인간)
ETBR2_인간	(O60883)	GPR37L1	GPR37	/ 엔도텔린 B-유사
사피엔스(인간)				호모
FFAR1_인간	(O14842)	FFAR1	유리 지방산	수용체 (GP40,GP41,GP43)
사피엔스(인간)				호모

FFAR2_인간 (O15552) FFAR2 유리 지방산 수용체 (GP40,GP41,GP43) 호모 사피엔스(인간)
FFAR3_인간 (O14843) FFAR3 유리 지방산 수용체 (GP40,GP41,GP43) 호모 사피엔스(인간)
FPR1_인간 (P21462) FPR1 Fmet-leu-phe 호모 사피엔스(인간)
FPR1L_인간 (P25090) FPR1L Fmet-leu-phe 호모 사피엔스(인간)
FPR2L_인간 (P25089) FPR2L Fmet-leu-phe 호모 사피엔스(인간)
FSHR_인간 (P23945) FSHR 난포 자극 호르몬 호모 사피엔스(인간)
FZD10_인간 (Q9ULW2) FZD10 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD1_인간 (Q9UP38) FZD1 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD2_인간 (Q14332) FZD2 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD3_인간 (Q9NPG1) FZD3 프리즐 군 B (Fz 3 & 6) 호모 사피엔스(인간)
FZD4_인간 (Q9ULV1) FZD4 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD5_인간 (Q13467) FZD5 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD6_인간 (O60353) FZD6 프리즐 군 B (Fz 3 & 6) 호모 사피엔스(인간)
FZD7_인간 (O75084) FZD7 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD8_인간 (Q9H461) FZD8 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
FZD9_인간 (O00144) FZD9 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
G109A_인간 (Q8TDS4) GPR109A 추정 / 비분류 A 유 GPCR 호모 사피엔스(인간)
G109B_인간 (P49019) GPR109B 추정 / 비분류 A 유 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GABR1_인간 (Q9UBS5) GABBR1 GABA-B 서브타입 1 호모 사피엔스(인간)
GABR2_인간 (O75899) GABBR2 GABA-B 서브타입 2 호모 사피엔스(인간)
GALR1_인간 (P47211) GALR1 갈라닌 호모 사피엔스(인간)
GALR2_인간 (O43603) GALR2 갈라닌 호모 사피엔스(인간)
GALR3_인간 (O60755) GALR3 갈라닌 호모 사피엔스(인간)
GASR_인간 (P32239) CCKBR CCK 타입 B 호모 사피엔스(인간)
GHRHR_인간 (Q02643) GHRHR 성장 호르몬-방출 호르몬 호모 사피엔스(인간)
GHSR_인간 (Q92847) GHSR 성장 호르몬 세크레타고그 호모 사피엔스(인간)
GIPR_인간 (P48546) GIPR 위장 억제 펩티드 호모 사피엔스(인간)
GLP1R_인간 (P43220) GLP1R 글루카곤 호모 사피엔스(인간)
GLP2R_인간 (O95838) GLP2R 글루카곤 호모 사피엔스(인간)
GLR_인간 (P47871) GCGR 글루카곤 호모 사피엔스(인간)

[1542]

GNRHR_인간 (P30968)	GNRHR	성선자극 호르몬-방출 호르몬 타입 I 호모 사피엔스(인간)
GNRHR2_인간 (Q96P88)	GNRHR2	성선자극 호르몬-방출 호르몬 타입 II 호모 사피엔스(인간)
GP101_인간 (Q96P66)	GPR101	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP107_인간 (Q5VW38)	GPR107	기타 추정 / 비분류 호모 사피엔스(인간)
GP110_인간 (Q5T601)	GPR110	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP111_인간 (Q8IZF7)	GPR111	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP112_인간 (Q8IZF6)	GPR112	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP113_인간 (Q8IZF5)	GPR113	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP114_인간 (Q8IZF4)	GPR114	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP115_인간 (Q8IZF3)	GPR115	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP116_인간 (Q8IZF2)	GPR116	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP119_인간 (Q8TDV5)	GPR119	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP120_인간 (Q5NUL3)	GPR120	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP123_인간 (Q86SQ6)	GPR123	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP124_인간 (Q96PE1)	GPR124	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP125_인간 (Q8IWK6)	GPR125	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP126_인간 (Q86SQ4)	GPR126	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP128_인간 (Q96K78)	GPR128	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP132_인간 (Q9UNW8)	GPR132	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP133_인간 (Q6QNK2)	GPR133	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP135_인간 (Q8IZ08)	GPR135	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP139_인간 (Q6DWJ6)	GPR139	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP141_인간 (Q7Z602)	GPR141	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP142_인간 (Q7Z601)	GPR142	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP143_인간 (P51810)	GPR143	안성 백피증 단백질 호모 사피엔스(인간)
GP144_인간 (Q7Z7M1)	GPR144	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP146_인간 (Q96CH1)	GPR146	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP148_인간 (Q8TDV2)	GPR148	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP149_인간 (Q86SP6)	GPR149	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP150_인간 (Q8NGU9)	GPR150	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP151_인간 (Q8TDV0)	GPR151	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP152_인간 (Q8TDT2)	GPR152	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP153_인간 (Q6NV75)	GPR153	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP154_인간 (Q6W5P4)	GPR154	추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
GP155_인간 (Q7Z3F1)	GPR155	기타 추정 / 비분류 호모 사피엔스(인간)
GP156_인간 (Q8NFN8)	GPR156	GABA-B 유사 호모 사피엔스(인간)
GP157_인간 (Q5UAW9)	GPR157	추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)

[1543]

GP158_인간 (Q5T848)	GPR158	추정 / 비분류 C 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP160_인간 (Q9UIJ42)	GPR160	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP161_인간 (Q8N6U8)	GPR161	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP162_인간 (Q16538)	GPR162	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP171_인간 (O14626)	GPR171	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP173_인간 (Q9NS66)	GPR173	SREB	호모 사피엔스(인간)
GP174_인간 (Q9BXC1) 호모 사피엔스(인간)	GPR174	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	
GP175_인간 (Q86W33)	GPR175	기타 추정 / 비분류	호모 사피엔스(인간)
GP176_인간 (Q14439)	GPR176	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GP179_인간 (Q6PRD1)	GPR179	추정 / 비분류 C 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPBAR_인간 (Q8TDU6)	GPBAR1	G-단백질 결합 담즙산 수용체	호모 사피엔스(인간)
GPC5B_인간 (Q9NZH0)	GPRC5B	올颇为 GPRC5	호모 사피엔스(인간)
GPC5C_인간 (Q9NQ84)	GPRC5C	올颇为 GPRC5	호모 사피엔스(인간)
GPC5D_인간 (Q9NZD1)	GPRC5D	올颇为 GPRC5	호모 사피엔스(인간)
GPC6A_인간 (Q5T6X5)	GPRC6A	올颇为 GPRC6	호모 사피엔스(인간)
GPR12_인간 (P47775)	GPR12	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR15_인간 (P49685)	GPR15	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR17_인간 (Q13304)	GPR17	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR18_인간 (Q14330)	GPR18	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR19_인간 (Q15760)	GPR19	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR1_인간 (P46091)	GPR1	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR20_인간 (Q99678)	GPR20	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR21_인간 (Q99679)	GPR21	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR22_인간 (Q99680)	GPR22	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR25_인간 (O00155)	GPR25	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR26_인간 (Q8NDV2)	GPR26	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR27_인간 (Q9NS67)	GPR27	SREB	호모 사피엔스(인간)
GPR31_인간 (O00270)	GPR31	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR32_인간 (O75388)	GPR32	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)
GPR33_인간 (Q49SQ1)	GPR33	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)
GPR34_인간 (Q9UPC5)	GPR34	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR35_인간 (Q9HC97)	GPR35	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
GPR37_인간 (O15354)	GPR37	GPR37 / 엔도텔린 B-유사	호모 사피엔스(인간)
GPR39_인간 (O43194)	GPR39	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR3_인간 (P46089)	GPR3	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR42_인간 (O15529)	GPR42	유리 지방산 수용체 (GP40,GP41,GP43)	호모 사피엔스(인간)
GPR44_인간 (Q9Y5Y4)	GPR44	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)
GPR45_인간 (Q9Y5Y3)	GPR45	GPR45 유사	호모 사피엔스(인간)

[1544]

GPR4_인간	(P46093)	GPR4	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR52_인간	(Q9Y2T5)	GPR52	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR55_인간	(Q9Y2T6)	GPR55	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR56_인간	(Q9Y653)	GPR56	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR61_인간	(Q9BZJ8)	GPR61	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR62_인간	(Q9BZJ7)	GPR62	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR63_인간	(Q9BZJ6)	GPR63	GPR45 유사	호모 사피엔스(인간)
GPR64_인간	(Q8IZP9)	GPR64	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR6_인간	(P46095)	GPR6	GPR	호모 사피엔스(인간)
GPR75_인간	(O95800)	GPR75	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR78_인간	(Q96P69)	GPR78	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR81_인간	(Q9BXC0)	GPR81	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR82_인간	(Q96P67)	GPR82	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR83_인간	(Q9NYM4)	GPR83	기타 뉴로펩티드 Y	호모 사피엔스(인간)
GPR84_인간	(Q9NQS5)	GPR84	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR85_인간	(P60893)	GPR85	SREB	호모 사피엔스(인간)
GPR87_인간	(Q9BY21)	GPR87	푸리노셉터 P2RY12-14	GPR87 (UDP-글루코스) 호모 사피엔스(인간)
GPR88_인간	(Q9GZN0)	GPR88	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GPR92_인간	(Q9H1C0)	GPR92	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10	GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
GPR97_인간	(Q86Y34)	GPR97	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
GRPR_인간	(P30550)	GRPR	봄베신	호모 사피엔스(인간)
HRH1_인간	(P35367)	HRH1	히스타민 타입 1	호모 사피엔스(인간)
HRH2_인간	(P25021)	HRH2	히스타민 타입 2	호모 사피엔스(인간)
HRH3_인간	(Q9Y5N1)	HRH3	히스타민 타입 3	호모 사피엔스(인간)
HRH4_인간	(Q9H3N8)	HRH4	히스타민 타입 4	호모 사피엔스(인간)
KISSR_인간	(Q969F8)	KISS1R	Kiss 수용체 (GPR54)	호모 사피엔스(인간)
LGR4_인간	(Q9BXB1)	LGR4	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
LGR5_인간	(O75473)	LGR5	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
LGR6_인간	(Q9HBX8)	LGR6	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
LGR8_인간	(Q8WXD0)	LGR8	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
LPHN1_인간	(O94910)	LPHN1	라트로필린 타입 1	호모 사피엔스(인간)
LPHN2_인간	(O95490)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
LPHN3_인간	(Q9HAR2)	LPHN3	라트로필린 타입 3	호모 사피엔스(인간)
LSHR_인간	(P22888)	LHCGR	황체형성 호르몬-용모성선자극	호르몬 호모 사피엔스(인간)
LT4R1_인간	(Q15722)	LTB4R	류코트리엔 B4 수용체	BLT1 호모 사피엔스(인간)
LT4R2_인간	(Q9NPC1)	LTB4R2	류코트리엔 B4 수용체	BLT2 호모 사피엔스(인간)

[1545]

MAS1L_인간 (P35410)	MAS1L	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MASS1_인간 (Q8WXG9)	MASS1	초대 G-단백질 결합 수용체	호모 사피엔스(인간)
MAS_인간 (P04201)	MAS1	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MC3R_인간 (P41968)	MC3R	멜라노코르틴 호르몬	호모 사피엔스(인간)
MC4R_인간 (P32245)	MC4R	멜라노코르틴 호르몬	호모 사피엔스(인간)
MC5R_인간 (P33032)	MC5R	멜라노코르틴 호르몬	호모 사피엔스(인간)
MCHR1_인간 (Q99705)	MCHR1	멜라닌-농축 호르몬 수용체	호모 사피엔스(인간)
MCHR2_인간 (Q969V1)	MCHR2	멜라닌-농축 호르몬 수용체	호모 사피엔스(인간)
MGR1_인간 (Q13255)	GRM1	향대사성 글루타메이트 군 I	호모 사피엔스(인간)
MGR2_인간 (Q14416)	GRM2	향대사성 글루타메이트 군 II	호모 사피엔스(인간)
MGR3_인간 (Q14832)	GRM3	향대사성 글루타메이트 군 II	호모 사피엔스(인간)
MGR4_인간 (Q14833)	GRM4	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
MGR5_인간 (P41594)	GRM5	향대사성 글루타메이트 군 I	호모 사피엔스(인간)
MGR6_인간 (O15303)	GRM6	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
MGR7_인간 (Q14831)	GRM7	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
MGR8_인간 (O00222)	GRM8	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
MRGRD_인간 (Q8TDS7)	MRGPRD	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MRGRE_인간 (Q86SM8)	MRGPRE	단편	호모 사피엔스(인간)
MRGRF_인간 (Q96AM1)	MRGPRF	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
MRGRG_인간 (Q86SM5)	MRGPRG	단편	호모 사피엔스(인간)
MRGX1_인간 (Q96LB2)	MRGPRX1	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MRGX2_인간 (Q96LB1)	MRGPRX2	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MRGX3_인간 (Q96LB0)	MRGPRX3	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MRGX4_인간 (Q96LA9)	MRGPRX4	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
MSHR_인간 (Q01726)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
MLTR_인간 (O43193)	MLNR	성장 호르몬 세크레타고그 유사	호모 사피엔스(인간)
MTR1A_인간 (P48039)	MTNR1A	멜라토닌	호모 사피엔스(인간)
MTR1B_인간 (P49286)	MTNR1B	멜라토닌	호모 사피엔스(인간)

MTR1L_인간 (Q13585)	GPR50	멜라토닌	호모 사피엔스(인간)
NK1R_인간 (P25103)	TACR1	물질 P (NK1)	호모 사피엔스(인간)
NK2R_인간 (P21452)	TACR2	물질 K (NK2)	호모 사피엔스(인간)
NK3R_인간 (P29371)	TACR3	뉴로메딘 K (NK3)	호모 사피엔스(인간)
NMBR_인간 (P28336)	NMBR	봄베신	호모 사피엔스(인간)
NMUR1_인간 (Q9HB89)	NMUR1	뉴로메딘 U	호모 사피엔스(인간)
NMUR2_인간 (Q9GZQ4)	NMUR2	뉴로메딘 U	호모 사피엔스(인간)
NPBW1_인간 (P48145)	NPBWR1	GPR	호모 사피엔스(인간)
NPBW2_인간 (P48146)	NPBWR2	GPR	호모 사피엔스(인간)
NPFF1_인간 (Q9GZQ6)	NPFFR1	뉴로펩티드 FF	호모 사피엔스(인간)
NPFF2_인간 (Q9Y5X5)	NPFFR2	뉴로펩티드 FF	호모 사피엔스(인간)
NPY1R_인간 (P25929)	NPY1R	뉴로펩티드 Y 타입 1	호모 사피엔스(인간)
NPY2R_인간 (P49146)	NPY2R	뉴로펩티드 Y 타입 2	호모 사피엔스(인간)
NPY4R_인간 (P50391)	PPYR1	뉴로펩티드 Y 타입 4	호모 사피엔스(인간)
NPY5R_인간 (Q15761)	NPY5R	뉴로펩티드 Y 타입 5	호모 사피엔스(인간)
NTR1_인간 (P30989)	NTSR1	뉴로텐신	호모 사피엔스(인간)
NTR2_인간 (O95665)	NTSR2	뉴로텐신	호모 사피엔스(인간)
O00325_인간 (O00325)	PTGER3	프로스타글란дин E2 서브타입 EP3	호모 사피엔스(인간)
O00421_인간 (O00421)	ccr6	기타 C-C 케모카인	호모 사피엔스(인간)
O10A1_인간 (O95223)	OR10A1	단편	호모 사피엔스(인간)
O10A3_인간 (P58181)	OR10A3	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10A4_인간 (Q9H209)	OR10A4	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10A5_인간 (Q9H207)	OR10A5	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10A6_인간 (Q8NH74)	OR10A6	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10A7_인간 (Q8NGE5)	OR10A7	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10AD_인간 (Q8NGE0)	OR10AD1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10AG_인간 (Q8NH19)	OR10AG1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10C1_인간 (Q96KK4)	OR10C1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10D4_인간 (Q8NGN7)	OR10D4	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G2_인간 (Q8NGC3)	OR10G2	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G3_인간 (Q8NGC4)	OR10G3	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)

O10G4_인간	(Q8NGN3)	OR10G4	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G6_인간	(Q8NH81)	OR10G6	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G7_인간	(Q8NGN6)	OR10G7	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G8_인간	(Q8NGN5)	OR10G8	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10G9_인간	(Q8NGN4)	OR10G9	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10H1_인간	(Q9Y4A9)	OR10H1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10H2_인간	(O60403)	OR10H2	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10H3_인간	(O60404)	OR10H3	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10H4_인간	(Q8NGA5)	OR10H4	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10H5_인간	(Q8NGA6)	OR10H5	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10J1_인간	(P30954)	OR10J1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10J3_인간	(Q5JRS4)	OR10J3	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10J5_인간	(Q8NHC4)	OR10J5	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10J6_인간	(Q8NGY7)	OR10J6	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10K1_인간	(Q8NGX5)	OR10K1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10K2_인간	(Q6IF99)	OR10K2	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10P1_인간	(Q8NGE3)	OR10P1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10Q1_인간	(Q8NGQ4)	OR10Q1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10R2_인간	(Q8NGX6)	OR10R2	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10S1_인간	(Q8NGN2)	OR10S1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10T2_인간	(Q8NGX3)	OR10T2	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10V1_인간	(Q8NGI7)	OR10V1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)

O10W1_인간	(Q8NGF6)	OR10W1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10X1_인간	(Q8NGY0)	OR10X1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O10Z1_인간	(Q8NGY1)	OR10Z1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
O11A1_인간	(Q9GZK7)	OR11A1	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O11G2_인간	(Q8NGC1)	OR11G2	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O11H1_인간	(Q8NG94)	OR11H1	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O11H4_인간	(Q8NGC9)	OR11H4	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O11H6_인간	(Q8NGC7)	OR11H6	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O11L1_인간	(Q8NGX0)	OR11L1	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
O12D2_인간	(P58182)	OR12D2	후각 II fam 12 / MOR250	호모 사피엔스(인간)
O12D3_인간	(Q9UGF7)	OR12D3	후각 II fam 12 / MOR250	호모 사피엔스(인간)
O13A1_인간	(Q8NGR1)	OR13A1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C2_인간	(Q8NGS9)	OR13C2	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C3_인간	(Q8NGS6)	OR13C3	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C4_인간	(Q8NGS5)	OR13C4	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C5_인간	(Q8NGS8)	OR13C5	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C8_인간	(Q8NGS7)	OR13C8	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13C9_인간	(Q8NGT0)	OR13C9	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13D1_인간	(Q8NGV5)	OR13D1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13F1_인간	(Q8NGS4)	OR13F1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13G1_인간	(Q8NGZ3)	OR13G1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13H1_인간	(Q8NG92)	OR13H1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
O13J1_인간	(Q8NGT2)	OR13J1	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)

[1549]

O14694_인간 (O14694)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
O2A12_인간 (Q8NGT7)	OR2A12	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2A14_인간 (Q96R47)	OR2A14	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2A42_인간 (Q8NGT9)	OR2A42	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2AE1_인간 (Q8NHA4)	OR2AE1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2AG1_인간 (Q9H205)	OR2AG1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2AJ1_인간 (Q8NGZ0)	OR2AJ1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2AK2_인간 (Q8NG84)	OR2AK2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2AP1_인간 (Q8NGE2)	OR2AP1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
O2T10_인간 (Q8NGZ9)	OR2T10	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T11_인간 (Q8NH01)	OR2T11	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T12_인간 (Q8NG77)	OR2T12	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T27_인간 (Q8NH04)	OR2T27	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T29_인간 (Q8NH02)	OR2T29	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T33_인간 (Q8NG76)	OR2T33	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T34_인간 (Q8NGX1)	OR2T34	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O2T35_인간 (Q8NGX2)	OR2T35	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O43192_인간 (O43192)	바소프레신 타입 2	호모 사피엔스(인간)	
O43200_인간 (O43200)	TSHR	단편	호모 사피엔스(인간)
O43624_인간 (O43624)	OLFR 42A	단편	호모 사피엔스(인간)
O43625_인간 (O43625)	OLFR 42A	단편	호모 사피엔스(인간)
O43626_인간 (O43626)	OLFR 42B	단편	호모 사피엔스(인간)
O43627_인간 (O43627)	OR2H5P	단편	호모 사피엔스(인간)
O43789_인간 (O43789)	단편	호모 사피엔스(인간)	
O43871_인간 (O43871)	OR16-36	단편	호모 사피엔스(인간)
O43872_인간 (O43872)	OR16-37	단편	호모 사피엔스(인간)
O43873_인간 (O43873)	OR16-88	단편	호모 사피엔스(인간)
O43874_인간 (O43874)	OR16-89	단편	호모 사피엔스(인간)

O43875_인간 (O43875)	OR16-90	단편	호모 사피엔스(인간)
O43876_인간 (O43876)	OR17-130	단편	호모 사피엔스(인간)
O43878_인간 (O43878)	OR17-137	단편	호모 사피엔스(인간)
O43879_인간 (O43879)	OR17-15	단편	호모 사피엔스(인간)
O43880_인간 (O43880)	OR17-16	단편	호모 사피엔스(인간)
O43886_인간 (O43886)	OR7-139	단편	호모 사피엔스(인간)
O43887_인간 (O43887)	OR7-140	단편	호모 사피엔스(인간)
O43898_인간 (O43898)	GPR45 유사	호모 사피엔스(인간)	
O4A15_인간 (Q8NGL6)	OR4A15	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O4A16_인간 (Q8NH70)	OR4A16	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O4A47_인간 (Q6IF82)	OR4A47	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O4F15_인간 (Q8NGB8)	OR4F15	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O4F17_인간 (Q8NGA8)	OR4F17	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O4F29_인간 (Q6IEY1)	OR4F29	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
O51A2_인간 (Q8NGJ7)	OR51A2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51A4_인간 (Q8NGJ6)	OR51A4	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51A7_인간 (Q8NH64)	OR51A7	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51B2_인간 (Q9Y5P1)	OR51B2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51B4_인간 (Q9Y5P0)	OR51B4	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51B5_인간 (Q9H339)	OR51B5	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51B6_인간 (Q9H340)	OR51B6	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51D1_인간 (Q8NGF3)	OR51D1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51E1_인간 (Q8TCB6)	OR51E1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51E2_인간 (Q9H255)	OR51E2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51F1_인간 (Q8NH61)	OR51F2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O51G1_인간 (Q8NGK1)	OR51G1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)

[1551]

O51G2_인간 (Q8NGK0) OR51G2 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51H1_인간 (Q8NH63) OR51H1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51I1_인간 (Q9H343) OR51I1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51I2_인간 (Q9H344) OR51I2 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51L1_인간 (Q8NGJ5) OR51L1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51M1_인간 (Q9H341) OR51M1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51Q1_인간 (Q8NH59) OR51Q1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51S1_인간 (Q8NGJ8) OR51S1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51T1_인간 (Q8NGJ9) OR51T1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O51V1_인간 (Q9H2C8) OR51V1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52A1_인간 (Q9UKL2) OR52A1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52A5_인간 (Q9H2C5) OR52A5 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52B2_인간 (Q96RD2) OR52B2 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52B4_인간 (Q8NGK2) OR52B4 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52B6_인간 (Q8NGF0) OR52B6 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52D1_인간 (Q9H346) OR52D1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E1_인간 (Q8NGJ3) OR52E1 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E2_인간 (Q8NGJ4) OR52E2 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E4_인간 (Q8NGH9) OR52E4 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E5_인간 (Q8NH55) OR52E5 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E6_인간 (Q96RD3) OR52E6 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
O52E8_인간 (Q6IFG1) OR52E8 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)

O52H1_인간 (Q8NGJ2)	OR52H1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52I1_인간 (Q8NGK6)	OR52I1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52I2_인간 (Q8NH67)	OR52I2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52J3_인간 (Q8NH60)	OR52J3	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52K1_인간 (Q8NGK4)	OR52K1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52K2_인간 (Q8NGK3)	OR52K2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52L1_인간 (Q8NGH7)	OR52L1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52L2_인간 (Q8NGH6)	OR52L2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52M1_인간 (Q8NGK5)	OR52M1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52N1_인간 (Q8NH53)	OR52N1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52N2_인간 (Q8NGI0)	OR52N2	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52N4_인간 (Q8NGI2)	OR52N4	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52N5_인간 (Q8NH56)	OR52N5	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52P1_인간 (Q8NH57)	OR52P1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52R1_인간 (Q8NGF1)	OR52R1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O52W1_인간 (Q6IF63)	OR52W1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56A1_인간 (Q8NGH5)	OR56A1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56A3_인간 (Q8NH54)	OR56A3	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56A4_인간 (Q8NGH8)	OR56A4	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56B1_인간 (Q8NGI3)	OR56B1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56B2_인간 (Q8NGI1)	OR56B2P	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
O56B4_인간 (Q8NH76)	OR56B4	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)

O5AC2_인간 (Q9NZP5)	OR5AC2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AK2_인간 (Q8NH90)	OR5AK2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AK3_인간 (Q8NH89)	OR5AK3	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AN1_인간 (Q8NGI8)	OR5AN1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AP2_인간 (Q8NGF4)	OR5AP2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AR1_인간 (Q8NGP9)	OR5AR1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AS1_인간 (Q8N127)	OR5AS1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AT1_인간 (Q8NHC5)	OR5AT1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AU1_인간 (Q8NGC0)	OR5AU1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AV1_인간 (Q8NHC6)	OR5AV1P	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5AY1_인간 (Q8NGZ2)	OR5AY1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O5BF1_인간 (Q8NHC7)	OR5BF1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
O60411_인간 (O60411)	단편	호모 사피엔스(인간)	
O75228_인간 (O75228)	TBXA2R	트롬복산	호모 사피엔스(인간)
O75307_인간 (O75307)	CCRL2	기타 C-C 케모카인	호모 사피엔스(인간)
O75824_인간 (O75824)	CCKBR	단편	호모 사피엔스(인간)
O95220_인간 (O95220)	OR5D3	단편	호모 사피엔스(인간)
O95499_인간 (O95499)	olfr89	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
O95950_인간 (O95950)	단편	호모 사피엔스(인간)	
OPN3_인간 (Q9H1Y3)	OPN3	기타 로도프신	호모 사피엔스(인간)
OPN4_인간 (Q9UHM6)	OPN4	기타 로도프신	호모 사피엔스(인간)
OPN5_인간 (Q6U736)	OPN5	기타 로도프신	호모 사피엔스(인간)
OPRD_인간 (P41143)	OPRD1	아편양 타입 D	호모 사피엔스(인간)
OPRK_인간 (P41145)	OPRK1	아편양 타입 K	호모 사피엔스(인간)
OPRM_인간 (P35372)	OPRM1	아편양 타입 M	호모 사피엔스(인간)
OPRX_인간 (P41146)	OPRL1	아편양 타입 X	호모 사피엔스(인간)
OPSB_인간 (P03999)	OPN1SW	로도프신 척추동물 타입 3	호모 사피엔스(인간)
OPSD_인간 (P08100)	RHO	로도프신 척추동물 타입 1	호모 사피엔스(인간)
OPSG_인간 (P04001)	OPN1MW	로도프신 척추동물 타입 2	호모 사피엔스(인간)

[1554]

OPSR_인간	(P04000)	OPN1LW	로도프신	척추동물	타입 2	호모 사피엔스(인간)
OPSX_인간	(O14718)	RRH	기타	로도프신	호모	사피엔스(인간)
OR1A1_인간	(Q9P1Q5)	OR1A1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1A2_인간	(Q9Y585)	OR1A2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1B1_인간	(Q8NGR6)	OR1B1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1C1_인간	(Q15619)	OR1C1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1D2_인간	(P34982)	OR1D2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1D4_인간	(P47884)	OR1D4	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1D5_인간	(P58170)	OR1D5	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1E1_인간	(P30953)	OR1E1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1E2_인간	(P47887)	OR1E2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1F1_인간	(O43749)	OR1F1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1F2_인간	(Q96R84)	OR1F2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1FC_인간	(Q8NHA8)	OR1F12P	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1G1_인간	(P47890)	OR1G1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1I1_인간	(O60431)	OR1I1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1J1_인간	(Q8NGS3)	OR1J1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1J2_인간	(Q8NGS2)	OR1J2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1J4_인간	(Q8NGS1)	OR1J4	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1K1_인간	(Q8NGR3)	OR1K1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1L1_인간	(Q8NH94)	OR1L1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1L3_인간	(Q8NH93)	OR1L3	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	
OR1L4_인간	(Q8NGR5)	OR1L4	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모	사피엔스(인간)	

[1555]

OR1L6_인간 (Q8NGR2)	OR1L6	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1L8_인간 (Q8NGR8)	OR1L8	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1M1_인간 (Q8NGA1)	OR1M1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1N1_인간 (Q8NGS0)	OR1N1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1N2_인간 (Q8NGR9)	OR1N2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1Q1_인간 (Q15612)	OR1Q1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1S1_인간 (Q8NH92)	OR1S1	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR1S2_인간 (Q8NGQ3)	OR1S2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
OR2A2_인간 (Q6IF42)	OR2A2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2A4_인간 (O95047)	OR2A4	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2A5_인간 (Q96R48)	OR2A5	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2A7_인간 (Q96R45)	OR2A7	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2B2_인간 (Q9GZK3)	OR2B2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2B3_인간 (O76000)	OR2B3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2B6_인간 (P58173)	OR2B6	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2B8_인간 (P59922)	OR2B8	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2BB_인간 (Q5JQS5)	OR2B11	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2C1_인간 (O95371)	OR2C1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2C3_인간 (Q8N628)	OR2C3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2D2_인간 (Q9H210)	OR2D2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2D3_인간 (Q8NGH3)	OR2D3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2F1_인간 (Q13607)	OR2F1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)

OR2F2_인간 (O95006)	OR2F2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2G2_인간 (Q8NGZ5)	OR2G2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2G3_인간 (Q8NGZ4)	OR2G3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2G6_인간 (Q5TZ20)	OR2G6	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2H1_인간 (Q9GZK4)	OR2H1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2H2_인간 (O95918)	OR2H2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2I1_인간 (Q8NGU4)	OR2I1P	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2J1_인간 (Q9GZK6)	OR2J1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2J2_인간 (O76002)	OR2J2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2J3_인간 (O76001)	OR2J3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2K1_인간 (Q8NGT1)	OR2K2	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
OR2L2_인간 (Q8NH16)	OR2L2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2L3_인간 (Q8NG85)	OR2L3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2L5_인간 (Q8NG80)	OR2L5	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2L8_인간 (Q8NGY9)	OR2L8	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2LD_인간 (Q8N349)	OR2L13	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2M2_인간 (Q96R28)	OR2M2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2M3_인간 (Q8NG83)	OR2M3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2M4_인간 (Q96R27)	OR2M4	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2M7_인간 (Q8NG81)	OR2M7	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2S1_인간 (Q9NQN1)	OR2S2	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
OR2T1_인간 (O43869)	OR2T1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2T2_인간 (Q6IF00)	OR2T2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)

[1557]

OR2T3_인간 (Q8NH03)	OR2T3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2T4_인간 (Q8NH00)	OR2T4	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2T5_인간 (Q6IEZ7)	OR2T5	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2T6_인간 (Q8NHC8)	OR2T6	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2V2_인간 (Q96R30)	OR2V2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2W1_인간 (Q9Y3N9)	OR2W1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2W3_인간 (Q7Z3T1)	OR2W3	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2Y1_인간 (Q8NGV0)	OR2Y1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR2Z1_인간 (Q8NG97)	OR2Z1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
OR3A1_인간 (P47881)	OR3A1	후각 II fam 3 / MOR255	호모 사피엔스(인간)
OR3A2_인간 (P47893)	OR3A2	후각 II fam 3 / MOR255	호모 사피엔스(인간)
OR3A3_인간 (P47888)	OR3A3	후각 II fam 3 / MOR255	호모 사피엔스(인간)
OR3A4_인간 (P47883)	OR3A4	후각 II fam 3 / MOR255	호모 사피엔스(인간)
OR4A4_인간 (Q8NGN8)	OR4A4	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4A5_인간 (Q8NH83)	OR4A5	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4B1_인간 (Q8NGF8)	OR4B1	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4C3_인간 (Q8NH37)	OR4C3	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4C5_인간 (Q8NGB2)	OR4C5	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4C6_인간 (Q8NH72)	OR4C6	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4CB_인간 (Q6IEV9)	OR4C11	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4CC_인간 (Q96R67)	OR4C12	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4CD_인간 (Q8NGP0)	OR4C13	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4CF_인간 (Q8NGM1)	OR4C15	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4CG_인간 (Q8NGL9)	OR4C16	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)

OR4D1_인간 (Q15615) OR4D1 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4D2_인간 (P58180) OR4D2 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4D5_인간 (Q8NGN0) OR4D5 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4D6_인간 (Q8NGJ1) OR4D6 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4D9_인간 (Q8NGE8) OR4D9 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4DA_인간 (Q8NGI6) OR4D10 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4DB_인간 (Q8NGI4) OR4D11 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4E2_인간 (Q8NGC2) OR4E2 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4F3_인간 (O95013) OR4F3 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4F4_인간 (Q96R69) OR4F4 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4F5_인간 (Q8NH21) OR4F5 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4F6_인간 (Q8NGB9) OR4F6 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4K1_인간 (Q8NGD4) OR4K1 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4K2_인간 (Q8NGD2) OR4K2 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4K3_인간 (Q96R72) OR4K3 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4K5_인간 (Q8NGD3) OR4K5 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4KD_인간 (Q8NH42) OR4K13 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4KE_인간 (Q8NGD5) OR4K14 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4KF_인간 (Q8NH41) OR4K15 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4KH_인간 (Q8NGC6) OR4K17 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4L1_인간 (Q8NH43) OR4L1 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)
OR4M1_인간 (Q8NGD0) OR4M1 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사파엔스(인간)

[1559]

OR4M2_인간 (Q8NGB6)	OR4M2	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4N2_인간 (Q8NGD1)	OR4N2	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4N4_인간 (Q8NOY3)	OR4N4	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4N5_인간 (Q8IXE1)	OR4N5	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4P4_인간 (Q8NGL7)	OR4P4	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4Q3_인간 (Q8NH05)	OR4Q3	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4S1_인간 (Q8NGB4)	OR4S1	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4S2_인간 (Q8NH73)	OR4S2	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4X1_인간 (Q8NH49)	OR4X1	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR4X2_인간 (Q8NGF9)	OR4X2	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
OR5A1_인간 (Q8NGJ0)	OR5A1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5A2_인간 (Q8NGI9)	OR5A2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5B2_인간 (Q96R09)	OR5B2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5B3_인간 (Q8NH48)	OR5B3	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5BC_인간 (Q96R08)	OR5B12	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5BH_인간 (Q8NGF7)	OR5B17	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5C1_인간 (Q8NGR4)	OR5C1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5DD_인간 (Q8NGL4)	OR5D13	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5DE_인간 (Q8NGL3)	OR5D14	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5DG_인간 (Q8NGK9)	OR5D16	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5DL_인간 (Q8NGL1)	OR5D18	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR5F1_인간 (O95221)	OR5F1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)

[1560]

OR5H2_인간 (Q8NGV7) OR5H2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5H6_인간 (Q8NGV6) OR5H6 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5I1_인간 (Q13606) OR5I1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5J2_인간 (Q8NHB18) OR5J2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5K1_인간 (Q8NHB7) OR5K1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5K2_인간 (Q8NHB8) OR5K2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5L1_인간 (Q8NGL2) OR5L1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5L2_인간 (Q8NGL0) OR5L2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5M1_인간 (Q8NGP8) OR5M1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5M3_인간 (Q8NGP4) OR5M3 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5M8_인간 (Q8NGP6) OR5M8 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5M9_인간 (Q8NGP3) OR5M9 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5MA_인간 (Q6IEU7) OR5M10 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5MB_인간 (Q96RB7) OR5M11 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5P2_인간 (Q8WZ92) OR5P2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5P3_인간 (Q8WZ94) OR5P3 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5R1_인간 (Q8NH85) OR5R1 후각 II fam 8 / MOR161-171 호모 사피엔스(인간)
OR5T1_인간 (Q8NG75) OR5T1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5T2_인간 (Q8NGG2) OR5T2 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5T3_인간 (Q8NGG3) OR5T3 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5U1_인간 (Q9UGF5) OR5U1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
OR5V1_인간 (Q9UGF6) OR5V1 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)

OR5W2_인간 (Q8NH69)	OR5W2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR6A2_인간 (Q95222)	OR6A2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6B1_인간 (O95007)	OR6B1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6B2_인간 (Q6IFH4)	OR6B2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6B3_인간 (Q8NGW1)	OR6B3	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6C1_인간 (Q96RD1)	OR6C1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6C2_인간 (Q9NZP2)	OR6C2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6C3_인간 (Q9NZP0)	OR6C3	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6C4_인간 (Q8NGE1)	OR6C4	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6F1_인간 (Q8NGZ6)	OR6F1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6J1_인간 (Q8NGC5)	OR6J1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6K2_인간 (Q8NGY2)	OR6K2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6K3_인간 (Q8NGY3)	OR6K3	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6K6_인간 (Q8NGW6)	OR6K6	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6M1_인간 (Q8NGM8)	OR6M1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6N1_인간 (Q8NGY5)	OR6N1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6N2_인간 (Q8NGY6)	OR6N2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6P1_인간 (Q8NGX9)	OR6P1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6Q1_인간 (Q8NGQ2)	OR6Q1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6S1_인간 (Q8NH40)	OR6S1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6T1_인간 (Q8NGN1)	OR6T1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6V1_인간 (Q8N148)	OR6V1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)

[1562]

OR6X1_인간 (Q8NH79)	OR6X1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR6Y1_인간 (Q8NGX8)	OR6Y1	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
OR7A2_인간 (Q8NGA2)	OR7A2	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7A5_인간 (Q15622)	OR7A5	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7AA_인간 (O76100)	OR7A10	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7AH_인간 (O14581)	OR7A17	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7C1_인간 (O76099)	OR7C1	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7C2_인간 (O60412)	OR7C2	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7D2_인간 (Q96RA2)	OR7D2	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7D4_인간 (Q8NG98)	OR7D4	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7G1_인간 (Q8NGA0)	OR7G1	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7G2_인간 (Q8NG99)	OR7G2	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR7G3_인간 (Q8NG95)	OR7G3	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
OR8A1_인간 (Q8NGG7)	OR8A1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8B2_인간 (Q96RD0)	OR8B2	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8B3_인간 (Q8NGG8)	OR8B3	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8B4_인간 (Q96RC9)	OR8B4	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8B8_인간 (Q15620)	OR8B8	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8BC_인간 (Q8NGG6)	OR8B12	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8D1_인간 (Q8WZ84)	OR8D1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8D2_인간 (Q9GZM6)	OR8D2	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8D4_인간 (Q8NGM9)	OR8D4	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)

[1563]

OR8G1_인간 (Q15617)	OR8G1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8G2_인간 (Q15614)	OR8G2	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8G5_인간 (Q8NG78)	OR8G5	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8H1_인간 (Q8NGG4)	OR8H1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8H2_인간 (Q8N162)	OR8H2	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8H3_인간 (Q8N146)	OR8H3	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8I2_인간 (Q8N0Y5)	OR8I2	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8J1_인간 (Q8NGP2)	OR8J1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8J3_인간 (Q8NGG0)	OR8J3	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8K1_인간 (Q8NGG5)	OR8K1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
OR8K3_인간 (Q8NH51)	OR8K3	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8K5_인간 (Q8NH50)	OR8K5	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR8S1_인간 (Q8NH09)	OR8S1	후각 비분류 II류	호모 사피엔스(인간)
OR8U1_인간 (Q8NH10)	OR8U1	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
OR9A2_인간 (Q8NGT5)	OR9A2	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9A4_인간 (Q8NGU2)	OR9A4	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9G1_인간 (Q8NH87)	OR9G1	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9G4_인간 (Q8NGQ1)	OR9G4	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9G5_인간 (Q8NGQ0)	OR9G5	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9I1_인간 (Q8NGQ6)	OR9I1	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9K2_인간 (Q8NGE7)	OR9K2	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9Q1_인간 (Q8NGQ5)	OR9Q1	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OR9Q2_인간 (Q8NGE9)	OR9Q2	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
OX1R_인간 (O43613)	HCRTTR1	오렉신	호모 사피엔스(인간)
OX2R_인간 (O43614)	HCRTTR2	오렉신	호모 사피엔스(인간)
OXER1_인간 (Q8TDS5)	OXER1	주정 / 비분류 A류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
OXGR1_인간 (Q96P68)	OXGR1	주정 / 비분류 A류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
OXYR_인간 (P30559)	OXTR	옥시토신 / 메소토신	호모 사피엔스(인간)
P2RY1_인간 (P47900)	P2RY1	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11 GPR91	호모 사피엔스(인간)

[1564]

P2RY2_인간 (P41231)	P2RY2	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11 GPR91	호모 사피엔스(인간)
P2RY4_인간 (P51582)	P2RY4	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11 GPR91	호모 사피엔스(인간)
P2RY5_인간 (P43657)	P2RY5	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
P2RY6_인간 (Q15077)	P2RY6	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11 GPR91	호모 사피엔스(인간)
P2RY8_인간 (Q86VZ1)	P2RY8	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
P2RY9_인간 (Q99677)	GPR23	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
P2Y10_인간 (O00398)	P2RY10	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
P2Y11_인간 (Q96G91)	P2RY11	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11 GPR91	호모 사피엔스(인간)
P2Y12_인간 (Q9H244)	P2RY12	푸리노셉터 P2RY12-14 GPR87 (UDP-글루코스)	호모 사피엔스(인간)
P2Y13_인간 (Q9BPV8)	P2RY13	푸리노셉터 P2RY12-14 GPR87 (UDP-글루코스)	호모 사피엔스(인간)
P2Y14_인간 (Q15391)	P2RY14	푸리노셉터 P2RY12-14 GPR87 (UDP-글루코스)	호모 사피엔스(인간)
P78470_인간 (P78470)	단편	호모 사피엔스(인간)	
P78471_인간 (P78471)	단편	호모 사피엔스(인간)	
PACR_인간 (P41586)	ADCYAP1R1	PACAP	호모 사피엔스(인간)
PAR1_인간 (P25116)	F2R	트롬빈	호모 사피엔스(인간)
PAR2_인간 (P55085)	F2RL1	프로테나제-활성화	호모 사피엔스(인간)
PAR3_인간 (O00254)	F2RL2	프로테나제-활성화	호모 사피엔스(인간)
PAR4_인간 (Q96RI0)	F2RL3	프로테나제-활성화	호모 사피엔스(인간)
PD2R_인간 (Q13258)	PTGDR	프로스타글란딘 E2/D2 서브타입 EP2	호모 사피엔스(인간)
PE2R1_인간 (P34995)	PTGER1	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP1	호모 사피엔스(인간)
PE2R2_인간 (P43116)	PTGER2	프로스타글란딘 E2/D2 서브타입 EP2	호모 사피엔스(인간)
PE2R3_인간 (P43115)	PTGER3	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP3	호모 사피엔스(인간)
PE2R4_인간 (P35408)	PTGER4	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP4	호모 사피엔스(인간)
PF2R_인간 (P43088)	PTGFR	프로스타글란딘 F2-알파	호모 사피엔스(인간)
PI2R_인간 (P43119)	PTGIR	프로스타사이클린	호모 사피엔스(인간)
PKR1_인간 (Q8TCW9)	PROKR1	프로카네틴 수용체	호모 사피엔스(인간)
PKR2_인간 (Q8NFJ6)	PROKR2	프로카네틴 수용체	호모 사피엔스(인간)

PRLHR_인간 (P49683)	PRLHR	프로락틴-방출 웨터드 (GPR10)	호모 사피엔스(인간)
PSYR_인간 (Q8IYL9)	GPR65	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
PTAFR_인간 (P25105)	PTAFR	헬소판 활성화 인자	호모 사피엔스(인간)
PTHR1_인간 (Q03431)	PTHR1	부갑상선 호르몬	호모 사피엔스(인간)
PTHR2_인간 (P49190)	PTHR2	부갑상선 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q13027_인간 (Q13027)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q13167_인간 (Q13167)	DRD3	도파민 척추동물 타입 3	호모 사피엔스(인간)
Q14968_인간 (Q14968)	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)	
Q15613_인간 (Q15613)	tpcr110	단편	호모 사피엔스(인간)
Q15616_인간 (Q15616)	OR5E1P	단편	호모 사피엔스(인간)
Q15618_인간 (Q15618)	OR7E18P	단편	호모 사피엔스(인간)
Q16144_인간 (Q16144)	CCK	타입 B	호모 사피엔스(인간)
Q16292_인간 (Q16292)	트롬빈 수용체	단편	호모 사피엔스(인간)
Q16303_인간 (Q16303)	도파민 D4 수용체	단편	호모 사피엔스(인간)
Q16503_인간 (Q16503)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q2F3K1_인간 (Q2F3K1)	CASR	단편	호모 사피엔스(인간)
Q2HIZ3_인간 (Q2HIZ3)	OR10H3	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q2I7G5_인간 (Q2I7G5)	EMR1	EMR1	호모 사피엔스(인간)
Q2I8G2_인간 (Q2I8G2)	ADRA2A	알파 아드레노셉터 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q2KHP3_인간 (Q2KHP3)	PTGFR	프로스타글란딘 F2-알파	호모 사피엔스(인간)
Q2L7J7_인간 (Q2L7J7)	ADORA2B	단편	호모 사피엔스(인간)
Q2M1L3_인간 (Q2M1L3)	GPR133	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q2M1M6_인간 (Q2M1M6)	OR10J1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q2M1M8_인간 (Q2M1M8)	OR10J1	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q2M1T0_인간 (Q2M1T0)	CASR	세포의 칼슘 감작	호모 사피엔스(인간)
Q2M1U3_인간 (Q2M1U3)	PTHR1	부갑상선 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q2M1V1_인간 (Q2M1V1)	TAAR5	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
Q2M1V7_인간 (Q2M1V7)	MRGPRE	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
Q2M1W5_인간 (Q2M1W5)	TAAR1	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
Q2M1Y3_인간 (Q2M1Y3)	OR2H2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q2M215_인간 (Q2M215)	RXFP1	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q2M229_인간 (Q2M229)	GLP1R	글루카곤	호모 사피엔스(인간)
Q2M249_인간 (Q2M249)	RHO	로도프신 척추동물 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q2M2D2_인간 (Q2M2D2)	HTR5A	세로토닌 타입 5	호모 사피엔스(인간)
Q2M2E2_인간 (Q2M2E2)	GPR26	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)

[1566]

Q2M339_인간 (Q2M339) TRHR 갑상선자극 호르몬-방출 호르몬 호모 사피엔스(인간)
Q2M369_인간 (Q2M369) GPR148 추정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q2M3C0_인간 (Q2M3C0) PROKR2 프로카네틴 수용체 호모 사피엔스(인간)
Q2M3E2_인간 (Q2M3E2) VN1R4 서콜비 수용체 V1RL 호모 사피엔스(인간)
Q2M3F7_인간 (Q2M3F7) GPR174 푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q2M3L0_인간 (Q2M3L0) OR2S2 후각 II fam 13 / MOR253 호모 사피엔스(인간)
Q2M3M4_인간 (Q2M3M4) OR13A1 후각 II fam 13 / MOR253 호모 사피엔스(인간)
Q2M3M5_인간 (Q2M3M5) GCGR 글루카곤 호모 사피엔스(인간)
Q2M3T5_인간 (Q2M3T5) OR2L2 후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285 호모 사피엔스(인간)
Q2MZ38_인간 (Q2MZ38) GNRHR2 단편 호모 사피엔스(인간)
Q2NKN6_인간 (Q2NKN6) BAI3 뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI) 호모 사피엔스(인간)
Q2NL85_인간 (Q2NL85) GPRC5C 올편 GPRC5 호모 사피엔스(인간)
Q2PNZ0_인간 (Q2PNZ0) GPR115 추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q2PNZ1_인간 (Q2PNZ1) GPR111 추정 / 비분류 B 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q2TBC9_인간 (Q2TBC9) MAS1 Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG) 호모 사피엔스(인간)
Q2VPE4_인간 (Q2VPE4) 단편 호모 사피엔스(인간)
Q2YD84_인간 (Q2YD84) C-X-C 케모카인 타입 5 호모 사피엔스(인간)
Q2YD89_인간 (Q2YD89) 프로스타사이클린 호모 사피엔스(인간)
Q2YDB9_인간 (Q2YDB9) C-C 케모카인 타입 3 호모 사피엔스(인간)
Q2YEF8_인간 (Q2YEF8) 인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q2YEG4_인간 (Q2YEG4) 인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q2YEG5_인간 (Q2YEG5) 인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q2YEG7_인간 (Q2YEG7) 인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q2YEG8_인간 (Q2YEG8) 인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q32MN8_인간 (Q32MN8) GALR2 갈라닌 호모 사피엔스(인간)
Q32VQ0_인간 (Q32VQ0) GPCRLTM7 후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사피엔스(인간)
Q38L21_인간 (Q38L21) CCR5 C-C 케모카인 타입 5 호모 사피엔스(인간)
Q3C1V7_인간 (Q3C1V7) 단편 호모 사피엔스(인간)
Q3KNQ8_인간 (Q3KNQ8) CCR8 C-C 케모카인 타입 8 호모 사피엔스(인간)
Q3KNR3_인간 (Q3KNR3) CCR8 C-C 케모카인 타입 8 호모 사피엔스(인간)
Q3KNS9_인간 (Q3KNS9) GPR22 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q3KNV3_인간 (Q3KNV3) GPRC5D 올편 GPRC5 호모 사피엔스(인간)

Q3KP37_인간 (Q3KP37)	CMKLR1	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)
Q3KPF5_인간 (Q3KPF5)	P2RY5	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
Q3KRG8_인간 (Q3KRG8)	CEACAM1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q3KU23_인간 (Q3KU23)	LGR	유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q3KU24_인간 (Q3KU24)	LGR	유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q3KU25_인간 (Q3KU25)	LGR	유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q3L3Q6_인간 (Q3L3Q6)	CCR5	C-C 케모카인 타입 5	호모 사피엔스(인간)
Q3MI45_인간 (Q3MI45)	MC2R	단편	호모 사피엔스(인간)
Q3MLJ6_인간 (Q3MLJ6)	MC4R	멜라노코르틴 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q3MIL4_인간 (Q3MIL4)	GPR15	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q3MIS8_인간 (Q3MIS8)	OR5P2	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q3MIV9_인간 (Q3MIV9)	GRM8	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
Q3MJ87_인간 (Q3MJ87)	PTGER4	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP4	호모 사피엔스(인간)
Q3MJB1_인간 (Q3MJB1)	RXFP4	소마토스타틴- 및 안지오제닌-유사 웹티드	호모 사피엔스(인간)
Q3MJC7_인간 (Q3MJC7)	OR6A2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q3MJD3_인간 (Q3MJD3)	AVPR2	바소프레신 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q3S2J4_인간 (Q3S2J4)	AVPR1	바소프레신 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q3SAH0_인간 (Q3SAH0)	GPR34	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q3SAH2_인간 (Q3SAH2)	GPR34	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q3ZAR0_인간 (Q3ZAR0)	GPR50	멜라토닌	호모 사피엔스(인간)
Q495D1_인간 (Q495D1)	OR5F1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q495H1_인간 (Q495H1)	GPR120	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q495H7_인간 (Q495H7)	GPR119	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q499G4_인간 (Q499G4)	OPRK1	아편양 타입 K	호모 사피엔스(인간)
Q499H0_인간 (Q499H0)	GPR64	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q4G0I6_인간 (Q4G0I6)	HRH4	히스타민 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q4G0K7_인간 (Q4G0K7)	GPR116	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4G0Q6_인간 (Q4G0Q6)	MGC72080	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4KKW2_인간 (Q4KKW2)	PPYR1	뉴로웹티드 Y 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q4KN04_인간 (Q4KN04)	TAS2R8	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
Q4KN27_인간 (Q4KN27)	MC3R	멜라노코르틴 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q4KN29_인간 (Q4KN29)	TAS2R8	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
Q4QRI5_인간 (Q4QRI5)	TACR2	물질 K (NK2)	호모 사피엔스(인간)
Q4QRI9_인간 (Q4QRI9)	HTR1F	단편	호모 사피엔스(인간)

Q4QRJ0_인간 (Q4QRJ0)	DRD1	도파민 척추동물 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q4QRJ1_인간 (Q4QRJ1)	CRHR1	부신피질자극 호르몬 방출 인자	호모 사피엔스(인간)
Q4QRJ3_인간 (Q4QRJ3)	FSHR	난포 자극 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q4QRJ4_인간 (Q4QRJ4)	CRHR2	부신피질자극 호르몬 방출 인자	호모 사피엔스(인간)
Q4V749_인간 (Q4V749)	CCR10	C-C 케모카인 타입 10	호모 사피엔스(인간)
Q4V9L2_인간 (Q4V9L2)	MRGPRX1	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
Q4VAM0_인간 (Q4VAM0)	LGR5	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q4VAM2_인간 (Q4VAM2)	LGR5	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q4VAT1_인간 (Q4VAT1)	GLP2R	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VAT2_인간 (Q4VAT2)	GLP2R	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VAT3_인간 (Q4VAT3)	GLP2R	글루카곤	호모 사피엔스(인간)
Q4VAT4_인간 (Q4VAT4)	GLP2R	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VAV7_인간 (Q4VAV7)		뉴로펩티드 Y 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q4VAY7_인간 (Q4VAY7)	HTR1B	세로토닌 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q4VB06_인간 (Q4VB06)	OR3A1	후각 II fam 3 / MOR255	호모 사피엔스(인간)
Q4VBB0_인간 (Q4VBB0)	CCRL2	기타 C-C 케모카인	호모 사피엔스(인간)
Q4VBB4_인간 (Q4VBB4)	GPR63	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q4VBK6_인간 (Q4VBK6)	CHRM2	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q4VBK7_인간 (Q4VBK7)	CHRM4	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBK8_인간 (Q4VBK8)	CNR2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL0_인간 (Q4VBL0)	NMBR	봄베신	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL2_인간 (Q4VBL2)	CCR2	C-C 케모카인 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL3_인간 (Q4VBL3)	GPR31	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL6_인간 (Q4VBL6)	GPR52	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL7_인간 (Q4VBL7)	GALR1	갈라닌	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL8_인간 (Q4VBL8)	TACR1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBL9_인간 (Q4VBL9)	TACR3	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBM3_인간 (Q4VBM3)	CCR9	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBM7_인간 (Q4VBM7)	ADRA1A	알파 아드레노셉터 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN0_인간 (Q4VBN0)	GPR61	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN1_인간 (Q4VBN1)	GPR81	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN3_인간 (Q4VBN3)	GPR119	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN4_인간 (Q4VBN4)	CCRL1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN5_인간 (Q4VBN5)	GPR35	단편	호모 사피엔스(인간)

[1569]

Q4VBN6_인간 (Q4VBN6)	F2RL2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VBN7_인간 (Q4VBN7)	P2RY10	푸리노셉터	P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q4VBP0_인간 (Q4VBP0)	SSTR2	소마토스타틴	타입 2 호모 사피엔스(인간)
Q4VBP1_인간 (Q4VBP1)	GIPR	단편	호모 사피엔스(인간)
Q4VWM1_인간 (Q4VWM1)	OPRM1	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4VWM2_인간 (Q4VWM2)	OPRM1	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4VWM3_인간 (Q4VWM3)	OPRM1	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4VWM4_인간 (Q4VWM4)	OPRM1	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4VWM6_인간 (Q4VWM6)	OPRM1	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4VWX6_인간 (Q4VWX6)	OPRM	아편양	타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q4W594_인간 (Q4W594)	ADRA2C	알파 아드레노셉터	타입 2 호모 사피엔스(인간)
Q4W5G7_인간 (Q4W5G7)	NPY2R	뉴로펩티드 Y	타입 2 호모 사피엔스(인간)
Q4ZFV2_인간 (Q4ZFV2)	GPR35	푸리노셉터	P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q4ZIL0_인간 (Q4ZIL0)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q502U7_인간 (Q502U7)	GPR32	케모카인	수용체-유사 1 호모 사피엔스(인간)
Q502U9_인간 (Q502U9)	GPR23	푸리노셉터	P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q502V0_인간 (Q502V0)	XCR1	XC 케모카인	호모 사피엔스(인간)
Q502V1_인간 (Q502V1)	MC5R	멜라노코르틴	호르몬 호모 사피엔스(인간)
Q502V2_인간 (Q502V2)	RXFP3	소마토스타틴-	및 안지오제닌-유사 펩티드 호모 사피엔스(인간)
Q502V7_인간 (Q502V7)	TAS2R9	미각 수용체	T2R 호모 사피엔스(인간)
Q502V9_인간 (Q502V9)	MAS1L	Mas	임유발유전자 & Mas-관련 (MRG) 호모 사피엔스(인간)
Q504X6_인간 (Q504X6)	MC2R	부신피질자극	호르몬 호모 사피엔스(인간)
Q506J9_인간 (Q506J9)		칸나비노이드	호모 사피엔스(인간)
Q50KD4_인간 (Q50KD4)	Hosa(비아카)-T2R55	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KD6_인간 (Q50KD6)	Hosa(아디케)-T2R55	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KT0_인간 (Q50KT0)	Hosa(비아카)-T2R9	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KT1_인간 (Q50KT1)	Hosa(일본)-T2R9	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KU1_인간 (Q50KU1)	Hosa(비아카)-T2R8	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KU2_인간 (Q50KU2)	Hosa(일본)-T2R8	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KV5_인간 (Q50KV5)	Hosa(비아카)-T2R7	단편	호모 사피엔스(인간)
Q50KV7_인간 (Q50KV7)	Hosa(아디케)-T2R7	단편	호모 사피엔스(인간)
Q52LG8_인간 (Q52LG8)	PTGER2	프로스타글란딘	E2/D2 서브타입 EP2 호모 사피엔스(인간)
Q52M04_인간 (Q52M04)	GIPR	위장 억제	펩티드 호모 사피엔스(인간)
Q52M68_인간 (Q52M68)	F2RL2	프로테나제-활성화	호모 사피엔스(인간)
Q52R92_인간 (Q52R92)		단편	호모 사피엔스(인간)

[1570]

Q52R93_인간 (Q52R93)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q52R94_인간 (Q52R94)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53EM0_인간 (Q53EM0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53EZ5_인간 (Q53EZ5)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53F99_인간 (Q53F99)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53FA0_인간 (Q53FA0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53FA1_인간 (Q53FA1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53GA6_인간 (Q53GA6)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53GM2_인간 (Q53GM2)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53GP0_인간 (Q53GP0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q53PC4_인간 (Q53PC4)	IL8RB	인터류킨-8 타입 B 호모 사피엔스(인간)
Q53QQ5_인간 (Q53QQ5)	NTSR2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53QT9_인간 (Q53QT9)	GPR73	프로토네린 수용체 호모 사피엔스(인간)
Q53R18_인간 (Q53R18)	IL8RA	인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q53R22_인간 (Q53R22)	FZD5	프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
Q53RU7_인간 (Q53RU7)	GPR39	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53RV4_인간 (Q53RV4)	tmp_좌_35	RDC1 호모 사피엔스(인간)
Q53S49_인간 (Q53S49)	LHCGR	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53S59_인간 (Q53S59)	FZD7	프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
Q53S69_인간 (Q53S69)	CXCR4	C-X-C 케모카인 타입 4 호모 사피엔스(인간)
Q53SF6_인간 (Q53SF6)	PTHR2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53T00_인간 (Q53T00)	SCTR	세크레틴 호모 사피엔스(인간)
Q53T35_인간 (Q53T35)	PTHR2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53TA5_인간 (Q53TA5)	GPR113	추정 / 비분류 B 타입 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q53TI1_인간 (Q53TI1)	HTR2B	세로토닌 타입 2 호모 사피엔스(인간)
Q53TQ2_인간 (Q53TQ2)	TACR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53TR1_인간 (Q53TR1)	TACR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53TS5_인간 (Q53TS5)	CALCRL	단편 호모 사피엔스(인간)
Q53XJ8_인간 (Q53XJ8)	F2RL1	프로테나제-활성화 호모 사피엔스(인간)
Q53XV0_인간 (Q53XV0)	트롬빈	호모 사피엔스(인간)
Q53XV5_인간 (Q53XV5)	류코트리엔 B4	수용체 BLT1 호모 사피엔스(인간)
Q53XZ3_인간 (Q53XZ3)	무스카린 아세틸콜린	척추동물 타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q53Y09_인간 (Q53Y09)	헬관활성	장 폴리펩티드 호모 사피엔스(인간)
Q53YA1_인간 (Q53YA1)	CCBP2	C-C 케모카인 타입 X 호모 사피엔스(인간)
Q53YJ4_인간 (Q53YJ4)	GALR3	갈라닌 호모 사피엔스(인간)
Q53YY0_인간 (Q53YY0)	AGTR1	안지오텐신 타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q53ZR7_인간 (Q53ZR7)	SSTR3	소마토스타틴 타입 3 호모 사피엔스(인간)
Q541E0_인간 (Q541E0)	소마토스타틴	타입 5 호모 사피엔스(인간)

[1571]

Q546Q1_인간 (Q546Q1)	HTR4	세로토닌 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q548M6_인간 (Q548M6)	HRH3	히스타민 타입 3	호모 사피엔스(인간)
Q548Y0_인간 (Q548Y0)	HCRTR2	오렉신	호모 사피엔스(인간)
Q549E0_인간 (Q549E0)	CCR9	C-C 케모카인 타입 9	호모 사피엔스(인간)
Q57Z87_인간 (Q57Z87)	NTSR2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q59EH9_인간 (Q59EH9)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59ER8_인간 (Q59ER8)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59ES7_인간 (Q59ES7)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59FC0_인간 (Q59FC0)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59FW2_인간 (Q59FW2)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59G39_인간 (Q59G39)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59G72_인간 (Q59G72)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59G95_인간 (Q59G95)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59GA2_인간 (Q59GA2)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59GB1_인간 (Q59GB1)		단편	호모 사피엔스(인간)
Q59GE5_인간 (Q59GE5)		글루타메이트 수용체 등종체	단편
Q59GI0_인간 (Q59GI0)		호모	사피엔스(인간)
Q59GL3_인간 (Q59GL3)		호모	사피엔스(인간)
Q59GP3_인간 (Q59GP3)		호모	사피엔스(인간)
Q59H16_인간 (Q59H16)		호모	사피엔스(인간)
Q59HC2_인간 (Q59HC2)		호모	사피엔스(인간)
Q59HG8_인간 (Q59HG8)		호모	사피엔스(인간)
Q5CZ57_인간 (Q5CZ57)	EP3-I	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ59_인간 (Q5CZ59)	EP3e	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ60_인간 (Q5CZ60)	EP3f	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ61_인간 (Q5CZ61)	EP3-VI	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ62_인간 (Q5CZ62)	EP3-V	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ63_인간 (Q5CZ63)	EP3-IV	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5CZ64_인간 (Q5CZ64)	EP3-III	프로스타글란딘 E2	서브타입 EP3
사피엔스(인간)			호모
Q5EGP2_인간 (Q5EGP2)	GPR112	추정 / 비분류 B	B 유형 GPCR
사피엔스(인간)			호모
Q5EKM8_인간 (Q5EKM8)	CCR5	C-C 케모카인	타입 5
Q5EKM9_인간 (Q5EKM9)	CCR5	C-C 케모카인	타입 5
Q5EKN0_인간 (Q5EKN0)	CCR5	C-C 케모카인	타입 5
Q5HYM4_인간 (Q5HYM4)	DKFZp686H1993	단편	호모 사피엔스(인간)

[1572]

Q5HYQ4_인간 (Q5HYQ4) GPR173 SREB 호모 사피엔스(인간)
Q5IFH6_인간 (Q5IFH6) GPR24 멜라닌-농축 호르몬 수용체 호모 사피엔스(인간)
Q5IFI4_인간 (Q5IFI4) GPR24 멜라닌-농축 호르몬 수용체 호모 사피엔스(인간)
Q5ISU3_인간 (Q5ISU3) PPYR1 뉴로펩티드 Y 타입 4 호모 사피엔스(인간)
Q5JNZ1_인간 (Q5JNZ1) DAQB-117O11.7-001 단편 호모 사피엔스(인간)
Q5JPQ2_인간 (Q5JPQ2) GPR64 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JPQ3_인간 (Q5JPQ3) GPR64 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JPQ4_인간 (Q5JPQ4) GPR64 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JPQ5_인간 (Q5JPQ5) GPR64 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JPQ6_인간 (Q5JPQ6) GPR64 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JQT0_인간 (Q5JQT0) RP11-978I15.6 후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254 호모 사피엔스(인간)
Q5JRH7_인간 (Q5JRH7) CNR2 칸나비노이드 호모 사피엔스(인간)
Q5JSM8_인간 (Q5JSM8) GPR101 추정 / 비분류 A 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5JU89_인간 (Q5JU89) GPR112 단편 호모 사피엔스(인간)
Q5JUH7_인간 (Q5JUH7) EBI2 EBV-유도 호모 사피엔스(인간)
Q5JUH9_인간 (Q5JUH9) GPR18 단편 호모 사피엔스(인간)
Q5JVI7_인간 (Q5JVI7) PTGFR 프로스타글란딘 F2-알파 호모 사피엔스(인간)
Q5JVK3_인간 (Q5JVK3) GPR112 단편 호모 사피엔스(인간)
Q5JVL5_인간 (Q5JVL5) CNR1 칸나비노이드 호모 사피엔스(인간)
Q5KSY4_인간 (Q5KSY4) CCR5 단편 호모 사피엔스(인간)
Q5KU14_인간 (Q5KU14) KPG_013 추정 / 비분류 A 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5KU17_인간 (Q5KU17) KPG_011 시스테이닐 류코트리엔 호모 사피엔스(인간)
Q5KU18_인간 (Q5KU18) KPG_010 푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q5KU19_인간 (Q5KU19) KPG_009 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5KU20_인간 (Q5KU20) KPG_008 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5KU21_인간 (Q5KU21) KPG_007 푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q5KU22_인간 (Q5KU22) KPG_006 추정 / 비분류 B 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5KU27_인간 (Q5KU27) KPG_005 추정 / 비분류 A 유형 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q5KU28_인간 (Q5KU28) KPG_004 류코트리엔 B4 수용체 BLT2 호모 사피엔스(인간)
Q5KU34_인간 (Q5KU34) KPG_003 ETL 수용체 호모 사피엔스(인간)
Q5KU35_인간 (Q5KU35) KPG_002 푸리노셉터 P2RY12-14 GPR87 (UDP-글루코스) 호모 사피엔스(인간)
Q5QIN9_인간 (Q5QIN9) CCR5 C-C 케모카인 타입 5 호모 사피엔스(인간)

Q5QIP0_인간 (Q5QIP0)	CCR5	C-C 케모카인 탑업 5	호모 사피엔스(인간)
Q5QIP1_인간 (Q5QIP1)	CCR5	C-C 케모카인 탑업 5	호모 사피엔스(인간)
Q5RJ87_인간 (Q5RJ87)	DAQB-36F16.7-002	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5S4P5_인간 (Q5S4P5)	POGR	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q5SQD8_인간 (Q5SQD8)	EDG3	스通行证 1-인산염 Edg-3	호모 사피엔스(인간)
Q5SQI9_인간 (Q5SQI9)	XXbac-BCX92J3.1-001	후각 II fam 5 / MOR172- 224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q5ST16_인간 (Q5ST16)	DAQB-304F3.2-001	후각 II fam 11 / MOR106,121- 122	호모 사피엔스(인간)
Q5ST27_인간 (Q5ST27)	XXbac-BCX147D4.2-001	후각 II fam 5 / MOR172- 224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q5ST39_인간 (Q5ST39)	OR2J2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q5STL4_인간 (Q5STL4)	GABBR1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5STL7_인간 (Q5STL7)	GABBR1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5SUJ6_인간 (Q5SUJ6)	XXbac-BPG171B11.5-001	후각 II fam 2 / MOR256- 262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q5SUJ7_인간 (Q5SUJ7)	XXbac-BPG171B11.3-001	후각 II fam 2 / MOR256- 262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q5SUJ8_인간 (Q5SUJ8)	GABBR1	GABA-B 서브타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q5SUJ9_인간 (Q5SUJ9)	GABBR1	GABA-B 서브타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q5SUK1_인간 (Q5SUK1)	OR2H2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q5SUL3_인간 (Q5SUL3)	GABBR1	GABA-B 서브타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q5SUN5_인간 (Q5SUN5)	MAS1L	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
Q5SUN6_인간 (Q5SUN6)	DAQB-12N14.4-001	후각 II fam 2 / MOR256- 262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q5SUN7_인간 (Q5SUN7)	XXbac-BPG13B8.1-001	후각 II fam 10 / MOR263- 269	호모 사피엔스(인간)
Q5SUN9_인간 (Q5SUN9)	XXbac-BPG13B8.6-001	후각 II fam 12 / MOR250	호모 사피엔스(인간)
Q5SWW2_인간 (Q5SWW2)	ELTD1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5SWW3_인간 (Q5SWW3)	ELTD1	ETL 수용체	호모 사피엔스(인간)
Q5SXP7_인간 (Q5SXP7)	RP11-294K24.1-001	GPR37 / 엔도텔린 B-유사	호모 사피엔스(인간)
Q5SY22_인간 (Q5SY22)	TAS1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5SY23_인간 (Q5SY23)	TAS1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5SY24_인간 (Q5SY24)	TAS1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5T234_인간 (Q5T234)	GPR123	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5T261_인간 (Q5T261)	EDG2	단편	호모 사피엔스(인간)

[1574]

Q5T2X9_인간 (Q5T2X9)	PPYR1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5T2Y7_인간 (Q5T2Y7)	CELSR2	카드헤린 EGF LAG (CELSR)	호모 사피엔스(인간)
Q5T5Y4_인간 (Q5T5Y4)	ADRB1	베타 아드레노셀터 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q5T6D8_인간 (Q5T6D8)	GPR147	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5T6K0_인간 (Q5T6K0)	BAI2	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI)	호모 사피엔스(인간)
Q5T7Z3_인간 (Q5T7Z3)	RP11-64P14.4-001	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q5T8C0_인간 (Q5T8C0)	HTR2A	세로토닌 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5T8P3_인간 (Q5T8P3)	GPR12	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q5T9D2_인간 (Q5T9D2)	LPHN2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5TBX0_인간 (Q5TBX0)	OPRM1	아편양 타입 M	호모 사피엔스(인간)
Q5TF06_인간 (Q5TF06)	RP3-365O12.1-001	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5TGK2_인간 (Q5TGK2)	GPR161	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5TGN7_인간 (Q5TGN7)	GPR126	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5TGZ1_인간 (Q5TGZ1)	HTR6	세로토닌 타입 6	호모 사피엔스(인간)
Q5TH86_인간 (Q5TH86)	PTGER3	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP3	호모 사피엔스(인간)
Q5TH88_인간 (Q5TH88)	PTGER3	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP3	호모 사피엔스(인간)
Q5U003_인간 (Q5U003)	C-C 케모카인 타입 1	호모 사피엔스(인간)	
Q5U0H0_인간 (Q5U0H0)	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)	
Q5U5U4_인간 (Q5U5U4)	PTGER1	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP1	호모 사피엔스(인간)
Q5VSV1_인간 (Q5VSV1)	RP11-180D21.2-001	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q5VT13_인간 (Q5VT13)	GPR82	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5VT14_인간 (Q5VT14)	GPR34	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q5VT23_인간 (Q5VT23)	RP11-34P13.6-001	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q5VTM0_인간 (Q5VTM0)	SLC31A2	오렉신	호모 사피엔스(인간)
Q5VTV7_인간 (Q5VTV7)	GPR145	멜라닌-농축 호르몬 수용체	호모 사피엔스(인간)
Q5VUF8_인간 (Q5VUF8)	HTR2C	세로토닌 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VUF9_인간 (Q5VUF9)	HTR2C	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5VUK8_인간 (Q5VUK8)	NMBR	봄배신	호모 사피엔스(인간)
Q5VX01_인간 (Q5VX01)	HTR7	세로토닌 타입 7	호모 사피엔스(인간)
Q5VX02_인간 (Q5VX02)	HTR7	세로토닌 타입 7	호모 사피엔스(인간)
Q5VX03_인간 (Q5VX03)	HTR7	세로토닌 타입 7	호모 사피엔스(인간)

[1575]

Q5VX04_인간 (Q5VX04)	HTR7	세로토닌 타입 7	호모 사피엔스(인간)
Q5VX75_인간 (Q5VX75)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX77_인간 (Q5VX77)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX78_인간 (Q5VX78)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX79_인간 (Q5VX79)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX80_인간 (Q5VX80)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX81_인간 (Q5VX81)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX82_인간 (Q5VX82)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VX83_인간 (Q5VX83)	LPHN2	라트로필린 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q5VXR2_인간 (Q5VXR2)	ADRA1D	알파 아드레노셉터 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q5VXY3_인간 (Q5VXY3)	CHRM3	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5VY37_인간 (Q5VY37)	BAI3	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI)	호모 사피엔스(인간)
Q5VZX0_인간 (Q5VZX0)	EDG2	라이소포스파티드산 Edg-2	호모 사피엔스(인간)
Q5W0G9_인간 (Q5W0G9)	EDNRB	엔도델린	호모 사피엔스(인간)
Q5W0N7_인간 (Q5W0N7)	RP11-432E15.1	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
Q5Y190_인간 (Q5Y190)	RESDA1	카드해린 EGF LAG (CELSR)	호모 사피엔스(인간)
Q5ZGL8_인간 (Q5ZGL8)	HCTR-6	단편	호모 사피엔스(인간)
Q5ZGX3_인간 (Q5ZGX3)	5HT1A	세로토닌 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q63ZY2_인간 (Q63ZY2)	GPR30	케보카인 수용체-유사 2	호모 사피엔스(인간)
Q645Y1_인간 (Q645Y1)	TAS2R7	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
Q659U6_인간 (Q659U6)	HCTR-5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q66K38_인간 (Q66K38)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q66X57_인간 (Q66X57)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)	
Q684M0_인간 (Q684M0)	HTR4	세로토닌 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q68CR4_인간 (Q68CR4)	DKFZp781I1948	로도프신 쥐추동물 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q68DM8_인간 (Q68DM8)	DKFZp686O088	브래디키닌	호모 사피엔스(인간)
Q6B0G7_인간 (Q6B0G7)	CNR2	칸나비노이드	호모 사피엔스(인간)
Q6DHZ4_인간 (Q6DHZ4)	GPR126	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q6DJW7_인간 (Q6DJW7)	OR6W1P	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6DKN4_인간 (Q6DKN4)	P2RY13	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6F3F5_인간 (Q6F3F5)	DREG	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q6F3F6_인간 (Q6F3F6)	GPR126	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q6F3F7_인간 (Q6F3F7)	DREG	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q6F3F8_인간 (Q6F3F8)	DREG	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q6FGM5_인간 (Q6FGM5)	OPRL1	아편양 타입 X	호모 사피엔스(인간)

[1576]

Q6FH06_인간 (Q6FH06)	PPYR1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6FH34_인간 (Q6FH34)	DRD1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6FHI8_인간 (Q6FHI8)	GPR35	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)
Q6FHK3_인간 (Q6FHK3)	ADORA1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6FHL1_인간 (Q6FHL1)	GPR30	케모카인 수용체-유사 2	호모 사피엔스(인간)
Q6FHU6_인간 (Q6FHU6)	GPR30	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6GMT1_인간 (Q6GMT1)	OPN3	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6GMT4_인간 (Q6GMT4)	ADRB2	베타 아드레노셉터 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q6GPG7_인간 (Q6GPG7)	EDG2	라이소포스파티드산 Edg-2	호모 사피엔스(인간)
Q6GTR7_인간 (Q6GTR7)	NPY5R	뉴로펩터드 Y 타입 5	호모 사피엔스(인간)
Q6I939_인간 (Q6I939)	OR17-219	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6I940_인간 (Q6I940)	OR17-207	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6I941_인간 (Q6I941)	OR17-82	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6IBH2_인간 (Q6IBH2)	GPR19	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q6IET8_인간 (Q6IET8)	RP1-154J13.4-001	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
Q6IET9_인간 (Q6IET9)	OR12D2	후각 II fam 12 / MOR250	호모 사피엔스(인간)
Q6IEU0_인간 (Q6IEU0)	OR2W1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q6IEU2_인간 (Q6IEU2)		후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IEV0_인간 (Q6IEV0)		후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IEV1_인간 (Q6IEV1)		후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IEV3_인간 (Q6IEV3)		후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IEW6_인간 (Q6IEW6)		후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IEW7_인간 (Q6IEW7)		후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IEX0_인간 (Q6IEX0)		후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
Q6IEX5_인간 (Q6IEX5)		후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IEY2_인간 (Q6IEY2)		후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IEY3_인간 (Q6IEY3)		후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IEZ1_인간 (Q6IEZ1)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q6IEZ2_인간 (Q6IEZ2)		후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IEZ4_인간 (Q6IEZ4)		후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IEZ6_인간 (Q6IEZ6)	OR5BF1	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF01_인간 (Q6IF01)		후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)

[1577]

Q6IF09_인간 (Q6IF09)	후각 II fam 11 / MOR106,121-122	호모 사피엔스(인간)
Q6IF12_인간 (Q6IF12)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IF17_인간 (Q6IF17)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IF20_인간 (Q6IF20)	RP11-112J3.12-001	후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모
Q6IF23_인간 (Q6IF23)	OR12D3	후각 II fam 12 / MOR250
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF24_인간 (Q6IF24)	OR2J2	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF25_인간 (Q6IF25)	DAQB-117O11.4-001	후각 II fam 2 / MOR256-
262,270-285		호모 사피엔스(인간)
Q6IF31_인간 (Q6IF31)	OR52A1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42
사피엔스(인간)		호모
Q6IF34_인간 (Q6IF34)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF35_인간 (Q6IF35)		후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119
사피엔스(인간)		호모
Q6IF36_인간 (Q6IF36)		후각 II fam 8 / MOR161-171
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF40_인간 (Q6IF40)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF41_인간 (Q6IF41)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF43_인간 (Q6IF43)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF44_인간 (Q6IF44)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF46_인간 (Q6IF46)		후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254
사피엔스(인간)		호모
Q6IF50_인간 (Q6IF50)	RP11-317C20.1-001	후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모
Q6IF51_인간 (Q6IF51)	RP11-317C20.4-001	후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모
Q6IF52_인간 (Q6IF52)		후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF53_인간 (Q6IF53)	RP11-317C20.6-001	후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모
Q6IF54_인간 (Q6IF54)	RP11-413C10.2-001	후각 II fam 13 / MOR253
사피엔스(인간)		호모
Q6IF55_인간 (Q6IF55)		후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IF56_인간 (Q6IF56)		후각 II fam 4 / MOR225-248
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF57_인간 (Q6IF57)		후각 II fam 4 / MOR225-248
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF58_인간 (Q6IF58)		후각 II fam 10 / MOR263-269
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)
Q6IF59_인간 (Q6IF59)		후각 II fam 10 / MOR263-269
사피엔스(인간)		호모 사피엔스(인간)

[1578]

Q6IF60_인간 (Q6IF60)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF61_인간 (Q6IF61)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF62_인간 (Q6IF62)	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IF65_인간 (Q6IF65)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF66_인간 (Q6IF66)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF67_인간 (Q6IF67)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF68_인간 (Q6IF68)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF69_인간 (Q6IF69)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF70_인간 (Q6IF70)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IF71_인간 (Q6IF71)	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IF72_인간 (Q6IF72)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IF73_인간 (Q6IF73)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IF74_인간 (Q6IF74)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IF77_인간 (Q6IF77)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF78_인간 (Q6IF78)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF79_인간 (Q6IF79)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF85_인간 (Q6IF85)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF86_인간 (Q6IF86)	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
Q6IF87_인간 (Q6IF87)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF88_인간 (Q6IF88)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IF89_인간 (Q6IF89)	OR2B6	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
		호모 사피엔스(인간)
Q6IF91_인간 (Q6IF91)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF93_인간 (Q6IF93)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF94_인간 (Q6IF94)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IF95_인간 (Q6IF95)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IF96_인간 (Q6IF96)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA1_인간 (Q6IFA1)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA2_인간 (Q6IFA2)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA3_인간 (Q6IFA3)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)

[1579]

Q6IFA4_인간 (Q6IFA4)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA5_인간 (Q6IFA5)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA7_인간 (Q6IFA7)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA8_인간 (Q6IFA8)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFA9_인간 (Q6IFA9)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB0_인간 (Q6IFB0)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB4_인간 (Q6IFB4)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB5_인간 (Q6IFB5)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB6_인간 (Q6IFB6)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB7_인간 (Q6IFB7)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB8_인간 (Q6IFB8)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFB9_인간 (Q6IFB9)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC0_인간 (Q6IFC0)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC1_인간 (Q6IFC1)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC2_인간 (Q6IFC2)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC3_인간 (Q6IFC3)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC4_인간 (Q6IFC4)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC5_인간 (Q6IFC5)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC7_인간 (Q6IFC7)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC8_인간 (Q6IFC8)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFC9_인간 (Q6IFC9)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD0_인간 (Q6IFD0)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD1_인간 (Q6IFD1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD3_인간 (Q6IFD3)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD4_인간 (Q6IFD4)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD5_인간 (Q6IFD5)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD6_인간 (Q6IFD6)	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD7_인간 (Q6IFD7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFD9_인간 (Q6IFD9)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFE0_인간 (Q6IFE0)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFE1_인간 (Q6IFE1)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFE4_인간 (Q6IFE4)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFE5_인간 (Q6IFE5)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)

Q6IFE7_인간 (Q6IFE7) 사피엔스(인간)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모
Q6IFE8_인간 (Q6IFE8)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFE9_인간 (Q6IFE9)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFF2_인간 (Q6IFF2) 사피엔스(인간)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모
Q6IFF4_인간 (Q6IFF4) 사피엔스(인간)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모
Q6IFF6_인간 (Q6IFF6)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFF7_인간 (Q6IFF7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFF8_인간 (Q6IFF8)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFF9_인간 (Q6IFF9)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG0_인간 (Q6IFG0)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG2_인간 (Q6IFG2)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG3_인간 (Q6IFG3)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG4_인간 (Q6IFG4)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG5_인간 (Q6IFG5)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG6_인간 (Q6IFG6)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFG7_인간 (Q6IFG7) 사피엔스(인간)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모
Q6IFG8_인간 (Q6IFG8) 사피엔스(인간)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모
Q6IFG9_인간 (Q6IFG9)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFH0_인간 (Q6IFH0)	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IFH1_인간 (Q6IFH1) 사피엔스(인간)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모
Q6IFH2_인간 (Q6IFH2) 사피엔스(인간)	OR10J5	후각 II fam 10 / MOR263-269
Q6IFH6_인간 (Q6IFH6)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFH7_인간 (Q6IFH7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFH8_인간 (Q6IFH8)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFH9_인간 (Q6IFH9)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI0_인간 (Q6IFI0)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI1_인간 (Q6IFI1)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI2_인간 (Q6IFI2)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI3_인간 (Q6IFI3)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI4_인간 (Q6IFI4)	후각 II fam 9 / MOR120	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI5_인간 (Q6IFI5)	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI7_인간 (Q6IFI7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFI8_인간 (Q6IFI8) 사피엔스(인간)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모
Q6IFI9_인간 (Q6IFI9)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)

Q6IFJ0_인간 (Q6IFJ0)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ2_인간 (Q6IFJ2)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ3_인간 (Q6IFJ3)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ4_인간 (Q6IFJ4)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ5_인간 (Q6IFJ5)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ6_인간 (Q6IFJ6)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ7_인간 (Q6IFJ7)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ8_인간 (Q6IFJ8)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFJ9_인간 (Q6IFJ9)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK1_인간 (Q6IFK1)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK4_인간 (Q6IFK4)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK5_인간 (Q6IFK5)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK7_인간 (Q6IFK7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK8_인간 (Q6IFK8)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFK9_인간 (Q6IFK9)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFL0_인간 (Q6IFL0)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q6IFL1_인간 (Q6IFL1)	RP11-413C10.1-001	후각 II fam 13 / MOR253 호모 사피엔스(인간)
Q6IFL2_인간 (Q6IFL2)	RP11-413C10.9-001	후각 II fam 13 / MOR253 호모 사피엔스(인간)
Q6IFL7_인간 (Q6IFL7)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFL8_인간 (Q6IFL8)	OR1D2	후각 II fam 1 / MOR125-138,156 호모 사피엔스(인간)
Q6IFL9_인간 (Q6IFL9)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFM2_인간 (Q6IFM2)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFM3_인간 (Q6IFM3)	OR3A2	후각 II fam 3 / MOR255 호모 사피엔스(인간)
Q6IFM4_인간 (Q6IFM4)	OR3A1	후각 II fam 3 / MOR255 호모 사피엔스(인간)
Q6IFM5_인간 (Q6IFM5)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFM6_인간 (Q6IFM6)	OR3A3	후각 II fam 3 / MOR255 호모 사피엔스(인간)
Q6IFM7_인간 (Q6IFM7)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFM8_인간 (Q6IFM8)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFM9_인간 (Q6IFM9)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6IFN0_인간 (Q6IFN0)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFN2_인간 (Q6IFN2)	후각 II fam 1 / MOR125-138,156	호모 사피엔스(인간)
Q6IFN5_인간 (Q6IFN5)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)

[1582]

Q6IFN7_인간 (Q6IFN7)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q6IFP1_인간 (Q6IFP1)	OR7A5	후각 II fam 7 / MOR139-155
사피엔스(인간)		호모
Q6IFP2_인간 (Q6IFP2)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFP3_인간 (Q6IFP3)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q6IFP4_인간 (Q6IFP4)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q6IFP6_인간 (Q6IFP6)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFP7_인간 (Q6IFP7)	OR2F1	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285
사피엔스(인간)		호모
Q6IFP9_인간 (Q6IFP9)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q6IFQ0_인간 (Q6IFQ0)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFQ1_인간 (Q6IFQ1)	OR10H2	후각 II fam 10 / MOR263-269
사피엔스(인간)		호모
Q6IFQ2_인간 (Q6IFQ2)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFQ5_인간 (Q6IFQ5)	DAQB-304F3.1-001	후각 II fam 10 / MOR263-269
호모 사피엔스(인간)		
Q6IFQ6_인간 (Q6IFQ6)	OR7A17	후각 II fam 7 / MOR139-155
사피엔스(인간)		호모
Q6IFQ7_인간 (Q6IFQ7)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFQ8_인간 (Q6IFQ8)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR0_인간 (Q6IFR0)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR1_인간 (Q6IFR1)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR2_인간 (Q6IFR2)	OR6N2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119
사피엔스(인간)		호모
Q6IFR3_인간 (Q6IFR3)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR4_인간 (Q6IFR4)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR5_인간 (Q6IFR5)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119	호모 사피엔스(인간)
Q6IFR6_인간 (Q6IFR6)	OR6K2	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119
사피엔스(인간)		호모
Q6IFR7_인간 (Q6IFR7)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFS1_인간 (Q6IFS1)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q6IFS2_인간 (Q6IFS2)	OR10K1	후각 II fam 10 / MOR263-269
사피엔스(인간)		호모
Q6IN95_인간 (Q6IN95)	IL8RA	인터류킨-8 타입 A
Q6IPX0_인간 (Q6IPX0)	CCRL2	기타 C-C 케모카인
Q6ISR6_인간 (Q6ISR6)	OR6W1P	단편
Q6ISR8_인간 (Q6ISR8)	GHSR	성장 호르몬 세크레타고그
		호모 사피엔스(인간)

Q6J164_인간 (Q6J164) GRM5 향대사성 글루타메이트 군 I 호모 사피엔스(인간)
Q6KH09_인간 (Q6KH09) OR5D4 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6L5J4_인간 (Q6L5J4) Fmet-leu-phe 호모 사피엔스(인간)
Q6LAJ3_인간 (Q6LAJ3) gamrh 아드페노메틸린 (G10D) 호모 사피엔스(인간)
Q6LD06_인간 (Q6LD06) ADRA1C 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6LDH7_인간 (Q6LDH7) DRD2 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6LEE7_인간 (Q6LEE7) CMKLR1 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6N055_인간 (Q6N055) DKFZp686O11112 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6N0A5_인간 (Q6N0A5) DKFZp686I13174 프리즐 군 B (Fz 3 & 6) 호모 사피엔스(인간)
Q6NSL8_인간 (Q6NSL8) FZD10 프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9) 호모 사피엔스(인간)
Q6NSP5_인간 (Q6NSP5) GPR23 푸리노셉터 P2RY5,8,9,10 GPR35,92,174 호모 사피엔스(인간)
Q6NSY0_인간 (Q6NSY0) CNR2 칸나비노이드 호모 사피엔스(인간)
Q6NTA9_인간 (Q6NTA9) OR1A1 후각 II fam 1 / MOR125-138,156 호모 사피엔스(인간)
Q6NTB3_인간 (Q6NTB3) OR2C1 후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285 호모 사피엔스(인간)
Q6NTB5_인간 (Q6NTB5) OR5V1 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6NTC7_인간 (Q6NTC7) NPBWR1 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q6NTD7_인간 (Q6NTD7) OR51B4 후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
Q6NTI7_인간 (Q6NTI7) GPR143 안성 백피증 단백질 호모 사피엔스(인간)
Q6NUM3_인간 (Q6NUM3) CHRM5 무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 5 호모 사피엔스(인간)
Q6NUP5_인간 (Q6NUP5) AGTR1 안지오텐신 타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q6NWM4_인간 (Q6NWM4) GPR4 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q6NWM5_인간 (Q6NWM5) GPR21 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q6NWQ5_인간 (Q6NWQ5) NPBWR2 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q6NWQ6_인간 (Q6NWQ6) NPBWR2 GPR 호모 사피엔스(인간)
Q6NWQ8_인간 (Q6NWQ8) GPR77 C5a 아나필라톡신 호모 사피엔스(인간)
Q6NWQ9_인간 (Q6NWQ9) GPR77 C5a 아나필라톡신 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR0_인간 (Q6NWR0) GPR77 C5a 아나필라톡신 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR3_인간 (Q6NWR3) GPR83 기타 뉴로펩티드 Y 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR4_인간 (Q6NWR4) GPR83 기타 뉴로펩티드 Y 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR5_인간 (Q6NWR5) GPR68 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR6_인간 (Q6NWR6) GPR68 단편 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR7_인간 (Q6NWR7) GPR63 GPR45 유사 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR8_인간 (Q6NWR8) GPR63 GPR45 유사 호모 사피엔스(인간)
Q6NWR9_인간 (Q6NWR9) GPR63 GPR45 유사 호모 사피엔스(인간)
Q6NWS6_인간 (Q6NWS6) GPR12 단편 호모 사피엔스(인간)

[1584]

Q6NWS7_인간 (Q6NWS7)	GPR12	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6NWS8_인간 (Q6NWS8)	GPR12	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6NXU6_인간 (Q6NXU6)	GPR45	GPR45 유사	호모 사피엔스(인간)
Q6P2M6_인간 (Q6P2M6)	VIPR1	헬관활성 장 폴리펩티드	호모 사피엔스(인간)
Q6P4D8_인간 (Q6P4D8)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q6P523_인간 (Q6P523)	HTR2B	세로토닌 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q6P5R4_인간 (Q6P5R4)	MGC72080	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6P5W7_인간 (Q6P5W7)	OPN3	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6P7P0_인간 (Q6P7P0)	C10orf97	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6P9E5_인간 (Q6P9E5)	HRH1	히스타민 타입 1	호모 사피엔스(인간)
Q6PK25_인간 (Q6PK25)	LOC441453	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6RKA2_인간 (Q6RKA2)	ADCYAP1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6RKA3_인간 (Q6RKA3)	ADCYAP1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6RYQ6_인간 (Q6RYQ6)	PTGFR	프로스타글란딘 F2-알파	호모 사피엔스(인간)
Q6S991_인간 (Q6S991)	ADCYAP1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6S992_인간 (Q6S992)	ADCYAP1R1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6SL56_인간 (Q6SL56)	CHRM2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6TTN3_인간 (Q6TTN3)	PTGER3	프로스타글란딘 E2 서브타입 EP3	호모 사피엔스(인간)
Q6UPP1_인간 (Q6UPP1)	OPRM1	아편양 타입 M	호모 사피엔스(인간)
Q6UQ80_인간 (Q6UQ80)	OPRM1	아편양 타입 M	호모 사피엔스(인간)
Q6UR92_인간 (Q6UR92)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR93_인간 (Q6UR93)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR94_인간 (Q6UR94)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR95_인간 (Q6UR95)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR96_인간 (Q6UR96)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR97_인간 (Q6UR97)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR98_인간 (Q6UR98)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UR99_인간 (Q6UR99)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6URA0_인간 (Q6URA0)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q6UVH2_인간 (Q6UVH2)	ATGR2	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6UXT6_인간 (Q6UXT6)	UNQ9373	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q6XGY1_인간 (Q6XGY1)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMH0_인간 (Q6ZMH0)	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMH4_인간 (Q6ZMH4)	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMI9_인간 (Q6ZMI9)	ETL 수용체	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMNO_인간 (Q6ZMNO)	EMR1	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMN6_인간 (Q6ZMN6)	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMP1_인간 (Q6ZMP1)	추정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)	
Q6ZMP9_인간 (Q6ZMP9)	푸리노셉터 P2RY5,8,9,10	GPR35,92,174	호모 사피엔스(인간)

Q6ZMQ2_인간 (Q6ZMQ2)	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
Q6ZN22_인간 (Q6ZN22)	혈관활성 장 폴리펩티드	호모 사피엔스(인간)
Q6ZPB0_인간 (Q6ZPB0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6ZS44_인간 (Q6ZS44)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6ZTE9_인간 (Q6ZTE9)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q6ZW62_인간 (Q6ZW62)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q711G2_인간 (Q711G2)	P2Y2-유사	추정 / 비분류 A 류 GPCR
		호모 사피엔스(인간)
Q712M9_인간 (Q712M9)	htr4	세로토닌 타입 4
		호모 사피엔스(인간)
Q71U75_인간 (Q71U75)	미각 수용체	T2R
		호모 사피엔스(인간)
Q71V90_인간 (Q71V90)	OPRM1	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q75LH0_인간 (Q75LH0)	HTR5A	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q76E76_인간 (Q76E76)	DRD4	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q76L88_인간 (Q76L88)	GPCR	추정 / 비분류 A 류 GPCR
		호모 사피엔스(인간)
Q7KYP5_인간 (Q7KYP5)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7KYZ9_인간 (Q7KYZ9)	알파 1c-아드레노셉터	서브타입
		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7KZS6_인간 (Q7KZS6)	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q7L853_인간 (Q7L853)	EDG1	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7M4L8_인간 (Q7M4L8)	멜라닌세포 자극호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q7Z3W3_인간 (Q7Z3W3)	DKFZp686N1782	프로테나제-활성화
		호모 사피엔스(인간)
Q7Z580_인간 (Q7Z580)	HTR2B	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7Z581_인간 (Q7Z581)	GPR50	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7Z582_인간 (Q7Z582)	GPR50	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q7Z5R9_인간 (Q7Z5R9)	히스타민 타입 2	호모 사피엔스(인간)
Q7Z7I1_인간 (Q7Z7I1)	CCBP2	C-C 케모카인 타입 X
		호모 사피엔스(인간)
Q7Z7Q5_인간 (Q7Z7Q5)	DRD4	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SE3_인간 (Q86SE3)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SF1_인간 (Q86SF1)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SF3_인간 (Q86SF3)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SF4_인간 (Q86SF4)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SG0_인간 (Q86SG0)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SG8_인간 (Q86SG8)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SG9_인간 (Q86SG9)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SH1_인간 (Q86SH1)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SH3_인간 (Q86SH3)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SI3_인간 (Q86SI3)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SI5_인간 (Q86SI5)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SI8_인간 (Q86SI8)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SJ4_인간 (Q86SJ4)		단편
		호모 사피엔스(인간)
Q86SM2_인간 (Q86SM2)		단편
		호모 사피엔스(인간)

Q86SP4_인간 (Q86SP4)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UG6_인간 (Q86UG6)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UG7_인간 (Q86UG7)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UG8_인간 (Q86UG8)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UG9_인간 (Q86UG9)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UH0_인간 (Q86UH0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86UK4_인간 (Q86UK4)	PTC	미각 수용체 T2R 호모 사피엔스(인간)
Q86UN1_인간 (Q86UN1)	HTR5A	단편 호모 사피엔스(인간)
Q86UN7_인간 (Q86UN7)	CASR	단편 호모 사피엔스(인간)
Q86UZ8_인간 (Q86UZ8)	FZD2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q86V80_인간 (Q86V80)	아편양 타입 M	호모 사피엔스(인간)
Q86XI5_인간 (Q86XI5)	GLP2R	단편 호모 사피엔스(인간)
Q86YF2_인간 (Q86YF2)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86YG3_인간 (Q86YG3)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86YG9_인간 (Q86YG9)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q86YW1_인간 (Q86YW1)	MC1R	멜라닌세포 자극호르몬 호모 사피엔스(인간)
Q8IU63_인간 (Q8IU63)	6M1-16	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8IV06_인간 (Q8IV06)	GPR171	추정 / 비분류 A 유 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q8IV17_인간 (Q8IV17)	SCTR	세크레틴 호모 사피엔스(인간)
Q8IV19_인간 (Q8IV19)	CYSLTR1	시스테이닐 류코트리엔 호모 사피엔스(인간)
Q8IV68_인간 (Q8IV68)	LOC442421	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8IVW0_인간 (Q8IVW0)	CHRM5	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 5 호모 사피엔스(인간)
Q8IW08_인간 (Q8IW08)	GABBR1	GABA-B 서브타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q8IWP3_인간 (Q8IWP3)	아편양 타입 K	호모 사피엔스(인간)
Q8IWW3_인간 (Q8IWW3)	OPRM	아편양 타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q8IWW4_인간 (Q8IWW4)	OPRM	아편양 타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q8IXA4_인간 (Q8IXA4)	GPR126	추정 / 비분류 B 유 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q8IXB0_인간 (Q8IXB0)	아편양 타입 X	호모 사피엔스(인간)
Q8IXD9_인간 (Q8IXD9)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8IXE0_인간 (Q8IXE0)	OR11H13P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8IXE2_인간 (Q8IXE2)	추정 / 비분류 A 유 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q8IXE4_인간 (Q8IXE4)	추정 / 비분류 B 유 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q8IXE5_인간 (Q8IXE5)	추정 / 비분류 A 유 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q8IXE7_인간 (Q8IXE7)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8IXH9_인간 (Q8IXH9)	HTR4B	세로토닌 타입 4 호모 사피엔스(인간)
Q8NOW0_인간 (Q8NOW0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NOW1_인간 (Q8NOW1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NOX1_인간 (Q8NOX1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NOY1_인간 (Q8NOY1)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q8NOZ0_인간 (Q8NOZ0)	단편	호모 사피엔스(인간)

Q8N164_인간 (Q8N164)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8N2R3_인간 (Q8N2R3)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8N537_인간 (Q8N537)	LGR4	LGR 유사 (호르몬 수용체) 호모 사피엔스(인간)
Q8N5S7_인간 (Q8N5S7)	GPR	호모 사피엔스(인간)
Q8N6T6_인간 (Q8N6T6)	IL8RA	인터류킨-8 타입 A 호모 사피엔스(인간)
Q8N7J6_인간 (Q8N7J6)	주정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q8NCH4_인간 (Q8NCH4)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NEI9_인간 (Q8NEI9)	OR7E91P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NEN2_인간 (Q8NEN2)	GPR85	SREB 호모 사피엔스(인간)
Q8NG71_인간 (Q8NG71)	부신피질자극	호르몬 방출 인자 호모 사피엔스(인간)
Q8NG73_인간 (Q8NG73)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NG79_인간 (Q8NG79)	후각 비분류 II 류	호모 사피엔스(인간)
Q8NG87_인간 (Q8NG87)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NG89_인간 (Q8NG89)	OR7E86P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NG90_인간 (Q8NG90)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NG91_인간 (Q8NG91)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGA3_인간 (Q8NGA3)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGA4_인간 (Q8NGA4)	케모카인 수용체-유사 1	호모 사피엔스(인간)
Q8NGA9_인간 (Q8NGA9)	주정 / 비분류 B 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q8NGB0_인간 (Q8NGB0)	GPR142	주정 / 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q8NGB5_인간 (Q8NGB5)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGC8_인간 (Q8NGC8)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGD6_인간 (Q8NGD6)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q8NGD7_인간 (Q8NGD7)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGD8_인간 (Q8NGD8)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGE6_인간 (Q8NGE6)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGF2_인간 (Q8NGF2)	후각 I fam 51-52/MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q8NGG1_인간 (Q8NGG1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGG9_인간 (Q8NGG9)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q8NGH0_인간 (Q8NGH0)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q8NGH1_인간 (Q8NGH1)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q8NGH2_인간 (Q8NGH2)	후각 II fam 8 / MOR161-171	호모 사피엔스(인간)
Q8NGH4_인간 (Q8NGH4)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q8NGI5_인간 (Q8NGI5)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGK8_인간 (Q8NGK8)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NGL5_인간 (Q8NGL5)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q8NGM0_인간 (Q8NGM0)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q8NGM3_인간 (Q8NGM3)	OR5E1P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGM4_인간 (Q8NGM4)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)

Q8NGM5_인간 (Q8NGM5)	도파민 척추동물 타입 4 호모 사피엔스(인간)
Q8NGM6_인간 (Q8NGM6)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGM7_인간 (Q8NGM7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
Q8NGN9_인간 (Q8NGN9)	후각 II fam 4 / MOR225-248 호모 사피엔스(인간)
Q8NGP1_인간 (Q8NGP1)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGP5_인간 (Q8NGP5)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGP7_인간 (Q8NGP7)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGQ7_인간 (Q8NGQ7)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGQ8_인간 (Q8NGQ8)	물질 K (NK2) 호모 사피엔스(인간)
Q8NGT3_인간 (Q8NGT3)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGT4_인간 (Q8NGT4)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGU0_인간 (Q8NGU0)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285 호모 사피엔스(인간)
Q8NGU1_인간 (Q8NGU1)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGU3_인간 (Q8NGU3)	추정 비분류 A 류 GPCR 호모 사피엔스(인간)
Q8NGU6_인간 (Q8NGU6)	OR2J4P 단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGU7_인간 (Q8NGU7)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGV4_인간 (Q8NGV4)	후각 II fam 13 / MOR253 호모 사피엔스(인간)
Q8NGV8_인간 (Q8NGV8)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGV9_인간 (Q8NGV9)	기타 칼슘-감작 유사 호모 사피엔스(인간)
Q8NGW2_인간 (Q8NGW2)	DRD5P1 단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGW3_인간 (Q8NGW3)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGW5_인간 (Q8NGW5)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGW8_인간 (Q8NGW8)	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI) 호모 사피엔스(인간)
Q8NGX4_인간 (Q8NGX4)	OR10K2 단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGX7_인간 (Q8NGX7)	OR10R3P 단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NGY4_인간 (Q8NGY4)	후각 II fam 6 / MOR103-105,107-119 호모 사피엔스(인간)
Q8NGY8_인간 (Q8NGY8)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NH06_인간 (Q8NH06)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NH07_인간 (Q8NH07)	후각 II fam 11 / MOR106,121-122 호모 사피엔스(인간)
Q8NH08_인간 (Q8NH08)	후각 비분류 II 류 호모 사피엔스(인간)
Q8NH11_인간 (Q8NH11)	후각 II fam 8 / MOR161-171 호모 사피엔스(인간)
Q8NH13_인간 (Q8NH13)	뇌-특이적 신생혈관 억제제 (BAI) 호모 사피엔스(인간)
Q8NH14_인간 (Q8NH14)	후각 비분류 II 류 호모 사피엔스(인간)
Q8NH17_인간 (Q8NH17)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NH20_인간 (Q8NH20)	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NH22_인간 (Q8NH22)	DRD5P2 단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NH23_인간 (Q8NH23)	단편 호모 사피엔스(인간)

[1589]

Q8NH24_인간 (Q8NH24)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH25_인간 (Q8NH25)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH27_인간 (Q8NH27)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH28_인간 (Q8NH28)	C-X-C 케모카인 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q8NH29_인간 (Q8NH29)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH32_인간 (Q8NH32)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH33_인간 (Q8NH33)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH36_인간 (Q8NH36)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q8NH38_인간 (Q8NH38)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH44_인간 (Q8NH44)	후각 비분류 II 류	호모 사피엔스(인간)
Q8NH45_인간 (Q8NH45)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH46_인간 (Q8NH46)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH47_인간 (Q8NH47)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH52_인간 (Q8NH52)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH58_인간 (Q8NH58)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH62_인간 (Q8NH62)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH65_인간 (Q8NH65)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH66_인간 (Q8NH66)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q8NH68_인간 (Q8NH68)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q8NH71_인간 (Q8NH71)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH75_인간 (Q8NH75)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH77_인간 (Q8NH77)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q8NH78_인간 (Q8NH78)	OR52W1	후각 I fam 51-52 /MOR1-42 호모 사피엔스(인간)
Q8NH80_인간 (Q8NH80)	후각 II fam 10 / MOR263-269	호모 사피엔스(인간)
Q8NH82_인간 (Q8NH82)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH84_인간 (Q8NH84)	후각 II fam 4 / MOR225-248	호모 사피엔스(인간)
Q8NH86_인간 (Q8NH86)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q8NH88_인간 (Q8NH88)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH91_인간 (Q8NH91)	후각 II fam 5 / MOR172-224,249,254	호모 사피엔스(인간)
Q8NH95_인간 (Q8NH95)	후각 II fam 13 / MOR253	호모 사피엔스(인간)
Q8NH96_인간 (Q8NH96)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH97_인간 (Q8NH97)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH98_인간 (Q8NH98)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NH99_인간 (Q8NH99)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA0_인간 (Q8NHA0)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA1_인간 (Q8NHA1)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA2_인간 (Q8NHA2)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA5_인간 (Q8NHA5)	GABA-B 서브타입 1	호모 사피엔스(인간)

Q8NHA6_인간 (Q8NHA6)	후각 II fam 2 / MOR256-262,270-285	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA7_인간 (Q8NHA7)	후각 II fam 12 / MOR250	호모 사피엔스(인간)
Q8NHA9_인간 (Q8NHA9)	향대사성 글루타메이트 군 III	호모 사피엔스(인간)
Q8NHB0_인간 (Q8NHB0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NHB1_인간 (Q8NHB1)	OR2V1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NHB3_인간 (Q8NHB3)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NHB4_인간 (Q8NHB4)	부갑상선 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q8NHB5_인간 (Q8NHB5)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q8NHB6_인간 (Q8NHB6)	OR5H14	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NHB9_인간 (Q8NHB9)	OR7E85P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NHC0_인간 (Q8NHC0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NHC1_인간 (Q8NHC1)	후각 II fam 7 / MOR139-155	호모 사피엔스(인간)
Q8NHC2_인간 (Q8NHC2)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NHC3_인간 (Q8NHC3)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NHD6_인간 (Q8NHD6)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8NI49_인간 (Q8NI49)	HRH3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8NI50_인간 (Q8NI50)	HRH3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8TAM0_인간 (Q8TAM0)	GPR62	추정 / 비분류 A 류 GPCR
사피엔스(인간)		호모
Q8TAN2_인간 (Q8TAN2)	FZD9	프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9)
사피엔스(인간)		호모
Q8TBK4_인간 (Q8TBK4)	AGTR1	안지오텐신 타입 1
		호모 사피엔스(인간)
Q8TD34_인간 (Q8TD34)	OPRL1	아편양 타입 X
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDP5_인간 (Q8TDP5)	CCR3	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDP6_인간 (Q8TDP6)	CCR3	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDP8_인간 (Q8TDP8)	CCR3	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDS9_인간 (Q8TDS9)	GPCR	기타 추정
		비분류
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDT0_인간 (Q8TDT0)	GPCR	기타 추정
		비분류
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDT1_인간 (Q8TDT1)	GPCR	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDT4_인간 (Q8TDT4)	GPCR	추정 / 비분류 B 류 GPCR
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDT7_인간 (Q8TDT7)	GPCR	기타 추정 / 비분류
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDT8_인간 (Q8TDT8)	GPCR	프리즐 군 A (Fz 1&2&4&5&7-9)
사피엔스(인간)		호모
Q8TDT9_인간 (Q8TDT9)	GPCR	프리즐 군 B (Fz 3 & 6)
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDU0_인간 (Q8TDU0)	GPCR	기타 추정 / 비분류
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDU1_인간 (Q8TDU1)	GPCR	기타 칼슘-감작 유사
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDU5_인간 (Q8TDU5)	GPCR	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDV1_인간 (Q8TDV1)	GPCR	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TDV3_인간 (Q8TDV3)	GPCR	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8TEV7_인간 (Q8TEV7)	MTNR1B	단편
		호모 사피엔스(인간)
Q8WUR8_인간 (Q8WUR8)		단편
		호모 사피엔스(인간)

Q8WW42_인간 (Q8WW42)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8WXR5_인간 (Q8WXR5)	CRHR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WXR6_인간 (Q8WXR6)	CRHR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WXR7_인간 (Q8WXR7)	CRHR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WXR9_인간 (Q8WXR9)	FZD6	프리즐 군 B (Fz 3 & 6) 호모 사피엔스(인간)
Q8WXV1_인간 (Q8WXV1)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8WXV2_인간 (Q8WXV2)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q8WXZ9_인간 (Q8WXZ9)	HRH3	히스타민 타입 3 호모 사피엔스(인간)
Q8WY00_인간 (Q8WY00)	HRH3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WY01_인간 (Q8WY01)	HRH3	히스타민 타입 3 호모 사피엔스(인간)
Q8WZ72_인간 (Q8WZ72)	MTNR1A	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WZ85_인간 (Q8WZ85)	PJCG2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WZ86_인간 (Q8WZ86)	JCG4	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WZ87_인간 (Q8WZ87)	PJCG1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q8WZA6_인간 (Q8WZA6)	OR17-210	단편 호모 사피엔스(인간)
Q92492_인간 (Q92492)	CCKBR	CCK 타입 B 호모 사피엔스(인간)
Q93003_인간 (Q93003)	hA2aR	단편 호모 사피엔스(인간)
Q96CD9_인간 (Q96CD9)	OR7E91P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q96EC3_인간 (Q96EC3)	ADRB2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q96HT6_인간 (Q96HT6)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q96KE0_인간 (Q96KE0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q96KP5_인간 (Q96KP5)	CCR11	기타 C-C 케모카인 호모 사피엔스(인간)
Q96LC6_인간 (Q96LC6)	CCKBR	CCK 타입 B 호모 사피엔스(인간)
Q96LD9_인간 (Q96LD9)	히스타민 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q96N54_인간 (Q96N54)	OR7E5P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q96R43_인간 (Q96R43)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q96R54_인간 (Q96R54)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q96RE8_인간 (Q96RE8)	ADRA1A	알파 아드레노셉터 타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q96RG8_인간 (Q96RG8)	CHRM4	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 4 호모 사피엔스(인간)
Q96RG9_인간 (Q96RG9)	CHRM3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q96RH0_인간 (Q96RH0)	CHRM2	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 2 호모 사피엔스(인간)
Q96RH1_인간 (Q96RH1)	CHRM1	무스카린 아세틸콜린 척추동물 타입 1 호모 사피엔스(인간)
Q96T96_인간 (Q96T96)	CCR3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q99412_인간 (Q99412)	5-HT7	단편 호모 사피엔스(인간)
Q99463_인간 (Q99463)	NPY6R	뉴로펩티드 Y 타입 6/7 호모 사피엔스(인간)
Q99586_인간 (Q99586)	도파민 D4 수용체	단편 호모 사피엔스(인간)
Q99587_인간 (Q99587)	도파민 D4 수용체	단편 호모 사피엔스(인간)
Q99642_인간 (Q99642)	단편	호모 사피엔스(인간)

[1592]

Q99997_인간 (Q99997)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9BSP0_인간 (Q9BSP0)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9BXA0_인간 (Q9BXA0)	C-X-C 케모카인 타입 4	호모 사피엔스(인간)
Q9BXX6_인간 (Q9BXX6)	DRD3	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9BY61_인간 (Q9BY61)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9BYT4_인간 (Q9BYT4)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9BYX5_인간 (Q9BYX5)	CCR8	C-C 케모카인 타입 8 호모 사피엔스(인간)
Q9BYY6_인간 (Q9BYY6)	CNR1	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9BYZ0_인간 (Q9BYZ0)	ADRB2	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9BZC5_인간 (Q9BZC5)	FKSG35	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9H011_인간 (Q9H011)	GIR	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9H208_인간 (Q9H208)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9H2C6_인간 (Q9H2C6)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q9H2C7_인간 (Q9H2C7)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q9H2L2_인간 (Q9H2L2)	추정 / 비분류 A 류 GPCR	호모 사피엔스(인간)
Q9H342_인간 (Q9H342)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q9H345_인간 (Q9H345)	후각 I fam 51-52 /MOR1-42	호모 사피엔스(인간)
Q9H573_인간 (Q9H573)	OPRM1	아편양 타입 M 호모 사피엔스(인간)
Q9H7M4_인간 (Q9H7M4)	FLJ00046	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9H7Q2_인간 (Q9H7Q2)	FLJ00015	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9HB44_인간 (Q9HB44)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9HB45_인간 (Q9HB45)	성장 호르몬-방출 호르몬	호모 사피엔스(인간)
Q9HBV6_인간 (Q9HBV6)	HCRTR1	오렉신 호모 사피엔스(인간)
Q9HD50_인간 (Q9HD50)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9NRB8_인간 (Q9NRB8)	라이소포스파티드산	Edg-7 호모 사피엔스(인간)
Q9NSC9_인간 (Q9NSC9)	OR51A1P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9NSM3_인간 (Q9NSM3)	DKFZp434B1272	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9NYK7_인간 (Q9NYK7)	CCK 타입 B	호모 사피엔스(인간)
Q9NYN8_인간 (Q9NYN8)	CCHEDG1	스팽고신 1-인산염 Edg-1 호모 사피엔스(인간)
Q9NZP3_인간 (Q9NZP3)	HSA12	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9NZP4_인간 (Q9NZP4)	HSA10	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9P1R1_인간 (Q9P1R1)	OR7E35P	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9P1T4_인간 (Q9P1T4)	CCR5	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9P1T5_인간 (Q9P1T5)	CCR5	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9P1V4_인간 (Q9P1V4)	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9P2Q4_인간 (Q9P2Q4)	HTR1F	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9P2Q9_인간 (Q9P2Q9)	HTR2A	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9UBJ7_인간 (Q9UBJ7)	CCR5	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9UBT9_인간 (Q9UBT9)	CCR5	단편 호모 사피엔스(인간)
Q9UCW0_인간 (Q9UCW0)	단편	호모 사피엔스(인간)

[1593]

Q9UD23_인간 (Q9UD23)	엔도텔린	호모 사피엔스(인간)	
Q9UD67_인간 (Q9UD67)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UDD7_인간 (Q9UDD7)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UDD8_인간 (Q9UDD8)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UDD9_인간 (Q9UDD9)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UDE6_인간 (Q9UDE6)	물질 K (NK2)	호모 사피엔스(인간)	
Q9UEB1_인간 (Q9UEB1)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UJ48_인간 (Q9UJ48)	LPHH1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UJ49_인간 (Q9UJ49)	LPHH1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UJ50_인간 (Q9UJ50)	LPHH1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UJ51_인간 (Q9UJ51)	LPHH1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UJ52_인간 (Q9UJ52)	LPHH1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UL14_인간 (Q9UL14)	OR17-1	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UM77_인간 (Q9UM77)	OR1E3P	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN23_인간 (Q9UN23)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN24_인간 (Q9UN24)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN25_인간 (Q9UN25)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN26_인간 (Q9UN26)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN27_인간 (Q9UN27)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UN28_인간 (Q9UN28)	CCR5	단편	호모 사피엔스(인간)
Q9UPG0_인간 (Q9UPG0)	CRAM-B	기타 C-C 케모카인	호모 사피엔스(인간)
Q9UPJ0_인간 (Q9UPJ0)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UPJ1_인간 (Q9UPJ1)	단편	호모 사피엔스(인간)	
Q9UQQ6_인간 (Q9UQQ6)	CCR9	C-C 케모카인 타입 9	호모 사피엔스(인간)
Q9UQS0_인간 (Q9UQS0)	단편	호모 사피엔스(인간)	
QRFPR_인간 (Q96P65)	GPR103	식욕유발 뉴로펩티드 QRFP	호모 사피엔스(인간)
RAI3_인간 (Q8NFJ5)	GPRC5A	올편 GPRC5	호모 사피엔스(인간)
RDC1_인간 (P25106)	CMKOR1	RDC1	호모 사피엔스(인간)
RGR_인간 (P47804)	RGR	기타 로도프신	호모 사피엔스(인간)
RL3R1_인간 (Q9NSD7)	RXFP3	소마토스타틴- 및 안지오제닌-유사 웨პ티드	호모 사피엔스(인간)
RL3R2_인간 (Q8TDU9)	RXFP4	소마토스타틴- 및 안지오제닌-유사 웨პ티드	호모 사피엔스(인간)
RXFP1_인간 (Q9HBX9)	RXFP1	LGR 유사 (호르몬 수용체)	호모 사피엔스(인간)
SCTR_인간 (P47872)	SCTR	세크레틴	호모 사피엔스(인간)
SMO_인간 (Q99835)	SMO	평활화	호모 사피엔스(인간)
SNSR2_인간 (Q8TDE0)	SNSR2	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
SNSR3_인간 (Q8TDD9)	SNSR3	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)

SNSR5_인간 (Q8TDD7)	SNSR5	Mas 암유발유전자 & Mas-관련 (MRG)	호모 사피엔스(인간)
SPR1_인간 (Q15743)	GPR68	GPR	호모 사피엔스(인간)
SSR1_인간 (P30872)	SSTR1	소마토스타틴 타입 1	호모 사피엔스(인간)
SSR2_인간 (P30874)	SSTR2	소마토스타틴 타입 2	호모 사피엔스(인간)
SSR3_인간 (P32745)	SSTR3	소마토스타틴 타입 3	호모 사피엔스(인간)
SSR4_인간 (P31391)	SSTR4	소마토스타틴 타입 4	호모 사피엔스(인간)
SSR5_인간 (P35346)	SSTR5	소마토스타틴 타입 5	호모 사피엔스(인간)
SUCR1_인간 (Q9BXA5)	SUCNR1	푸리노셉터 P2RY1-4,6,11	GPR91 호모 사피엔스(인간)
T2R10_인간 (Q9NYW0)	TAS2R10	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R12_인간 (P59531)	TAS2R12	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R13_인간 (Q9NYV9)	TAS2R13	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R14_인간 (Q9NYV8)	TAS2R14	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R16_인간 (Q9NYV7)	TAS2R16	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R38_인간 (P59533)	TAS2R38	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R39_인간 (P59534)	TAS2R39	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R40_인간 (P59535)	TAS2R40	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R41_인간 (P59536)	TAS2R41	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R43_인간 (P59537)	TAS2R43	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R44_인간 (P59538)	TAS2R44	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R45_인간 (P59539)	TAS2R45	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R46_인간 (P59540)	TAS2R46	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R47_인간 (P59541)	TAS2R47	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R48_인간 (P59542)	TAS2R48	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R49_인간 (P59543)	TAS2R49	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R50_인간 (P59544)	TAS2R50	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R55_인간 (Q7RTR8)	TAS2R55	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
T2R60_인간 (P59551)	TAS2R60	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R1_인간 (Q9NYW7)	TAS2R1	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R3_인간 (Q9NYW6)	TAS2R3	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R4_인간 (Q9NYW5)	TAS2R4	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R5_인간 (Q9NYW4)	TAS2R5	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R7_인간 (Q9NYW3)	TAS2R7	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R8_인간 (Q9NYW2)	TAS2R8	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R9_인간 (Q9NYW1)	TAS2R9	미각 수용체 T2R	호모 사피엔스(인간)
TA2R_인간 (P21731)	TBXA2R	트롬복산	호모 사피엔스(인간)
TAAR1_인간 (Q96RJ0)	TAAR1	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TAAR2_인간 (Q9P1P5)	TAAR2	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TAAR3_인간 (Q9P1P4)	TAAR3	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TAAR5_인간 (O14804)	TAAR5	미량 아민	호모 사피엔스(인간)

[1595]

TAAR6_인간 (Q96RI8)	TAAR6	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TAAR8_인간 (Q969N4)	TAAR8	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TAAR9_인간 (Q96RI9)	TAAR9	미량 아민	호모 사피엔스(인간)
TRFR_인간 (P34981)	TRHR	갑상선자극 호르몬-방출 호르몬	호모 사피엔스(인간)
TS1R1_인간 (Q7RTX1)	TAS1R1	미각 수용체 (T1R)	호모 사피엔스(인간)
TS1R2_인간 (Q8TE23)	TAS1R2	미각 수용체 (T1R)	호모 사피엔스(인간)
TS1R3_인간 (Q7RTX0)	TAS1R3	미각 수용체 (T1R)	호모 사피엔스(인간)
TSHR_인간 (P16473)	TSHR	갑상선자극 호르몬	호모 사피엔스(인간)
UR2R_인간 (Q9UKP6)	UTS2R	유로텐신 II	호모 사피엔스(인간)
V1AR_인간 (P37288)	AVPR1A	바소프레신 타입 1	호모 사피엔스(인간)
V1BR_인간 (P47901)	AVPR1B	바소프레신 타입 1	호모 사피엔스(인간)
V2R_인간 (P30518)	AVPR2	바소프레신 타입 2	호모 사피엔스(인간)
VIPR1_인간 (P32241)	VIPR1	헬관활성 장 폴리펩티드	호모 사피엔스(인간)
VIPR2_인간 (P41587)	VIPR2	헬관활성 장 폴리펩티드	호모 사피엔스(인간)
VN1R1_인간 (Q9GZP7)	VN1R1	서플비 수용체 V1RL	호모 사피엔스(인간)
VN1R2_인간 (Q8NFZ6)	VN1R2	서플비 수용체 V1RL	호모 사피엔스(인간)
VN1R3_인간 (Q9BXE9)	VN1R3	서플비 수용체 V1RL	호모 사피엔스(인간)
VN1R4_인간 (Q7Z5H5)	VN1R4	서플비 수용체 V1RL	호모 사피엔스(인간)
VN1R5_인간 (Q7Z5H4)	VN1R5	기타 서플비 수용체	호모 사피엔스(인간)
XCR1_인간 (P46094)	XCR1	XC 케보카인	호모 사피엔스(인간)

[1596]

당업자라면 통상적 수준 이하의 실험을 이용하여 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시형태에 대한 다수의 균등 양태를 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 균등양태도 하기 양태에 포함되는 것으로 한다.

[1597]

본원에 개시된 모든 참조문헌은 명세서에 나타난 목적 및 정보를 위해 전체적으로 참조 인용된다.

[1599]

바람직한 양태:

[1600]

1. GPCR에 대해 유도되고/되거나 GPCR에 특이적으로 결합하고, 상기 GPCR에 대한 길항 성질을 가지고, 바람직하게는 단지 길항적 성질만을 가지는, 즉 작동 성질은 가지지 않는 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.

[1601]

2. GPCR에 대해 유도되고/되거나 GPCR에 특이적으로 결합하고, 상기 GPCR에 대한 길항 또는 역 작동 성질을 가지고, 바람직하게는 역 작동 성질을 가지는 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.

[1602]

3. GPCR에 대해 유도되고/되거나 GPCR에 특이적으로 결합하고, 상기 GPCR에 대해 역 작동 성질을 가지고, 바람직하게는 예를 들면 IP 누적에 의해 측정되는 활성을 기저 활성의 90% 이상, 바람직하게는 기저 활성의 80% 이상, 보다 바람직하게는 기저 활성의 70% 이상, 보다 더 바람직하게는 기저 활성의 60% 이상, 가장 바람직하게는 기저 활성의 50% 이상으로 감소시킬 수 있는 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.

[1603]

4. GPCR에 대해 유도되고/되거나, a) GPCR에 특이적으로 결합하고; b) 상기 GPCR의 리간드 의존 활성화를 완전 억제하는(여기서, 리간드는 100 nM 이하, 보다 바람직하게는 30 nM 이하의 농도로 존재함) 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.

[1604]

5. GPCR에 대해 유도되고/되거나, a) GPCR에 특이적으로 결합하고; b) 상기 GPCR의 리간드 의존 활성화를 완전 억제하며(여기서, 리간드는 100 nM 이하, 보다 바람직하게는 30 nM 이하의 농도로 존재함); c) 상기 GPCR의 활성화를 제공하지 않는 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.

[1605]

6. 상기 양태들 중 임의의 양태에 있어서,

[1606]

b) 적어도

[1607]

i. 카멜리드를, 살아 있고, 본연의 형태로 자체의 세포 표면 상에 상기 GPCR, 예를 들면 인간 CXCR4 및 /또는 인간 CXCR7의 요망되는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 기타 세포외 에피토프(들)를 과발현하는 전세포로 면역화하는 단계; 및

[1608]

ii. 상기 GPCR, 예를 들면 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7을 과발현하는 (면역화에 사용되는 것 이외의) 상이한 세포 유형의 세포 막 제제를 이용하여 요망되는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 기타 세포외 에피토프(들)에 대한 결합에 대해 선택하는 단계; 및 임의적으로

[1609]

iii. 계면활성제 없이 PBS와 같은 완충액으로 단지 온화하게 세정하는 단계

- [1610] 를 포함하는 방법에 의해 수득가능한 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인.
- [1611] 7. 제6 양태에 있어서, 카멜리드는 라마인 아미노산 서열.
- [1612] 8. 제6 양태 또는 제7 양태에 있어서, 선택은 2 라운드로 행해지고, 2개의 상이한 세포 유형의 세포 막 제제가 사용되는 아미노산 서열.
- [1613] 9. 임의의 상기 양태들 중에 있어서, 본질적으로 단리된 형태인 아미노산 서열.
- [1614] 10. 임의의 상기 양태들에 있어서, 상기 아미노산 서열은 상대 대상에서 천연 발생되지 않는, 대상에게 투여하기 위한 아미노산 서열.
- [1615] 11. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 10^{-5} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 및 바람직하게는 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하, 보다 바람직하게는 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터의 해리 상수(K_D)로 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열.
- [1616] 12. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, $10^2 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 약 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 바람직하게는 $10^3 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 보다 바람직하게는 $10^4 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$, 예컨대 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 내지 $10^7 \text{ M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 의 결합 속도(k_{on} -속도)로 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열.
- [1617] 13. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 1 s^{-1} 및 10^{-6} s^{-1} , 바람직하게는 10^{-2} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 보다 바람직하게는 10^{-3} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} , 예컨대 10^{-4} s^{-1} 내지 10^{-6} s^{-1} 의 해리 속도(k_{off} -속도)로 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열.
- [1618] 14. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 500 nM 미만, 바람직하게는 200 nM 미만, 보다 바람직하게는 10 nM 미만, 예컨대 500 pM 미만의 친화도로 GPCR에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열.
- [1619] 15. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, (임의의 적당한 종으로부터의) 천연 발생 아미노산 서열, 또는 합성 또는 반합성 아미노산 서열인 아미노산 서열.
- [1620] 16. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 면역글로불린 폴드를 포함하거나, 적당한 조건 하에 면역글로불린 폴드를 형성할 수 있는 아미노산 서열.
- [1621] 17. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 4개의 골격 영역(각각 FR1 내지 FR4) 및 3개의 상보성 결정 영역(각각 CDR1 내지 CDR3)으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1622] 18. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 면역글로불린 서열인 아미노산 서열.
- [1623] 19. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, (임의의 적당한 종으로부터의) 천연 발생 면역글로불린 서열, 또는 합성 또는 반합성 면역글로불린 서열인 아미노산 서열.
- [1624] 20. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 인간화된 면역글로불린 서열, 카멜화된 면역글로불린 서열, 또는 친화도 성숙과 같은 기술에 의해 수득된 면역글로불린 서열인 아미노산 서열.
- [1625] 21. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 경쇄 가변 도메인 서열(예를 들면, V_L -서열); 또는 중쇄 가변 도메인 서열(예를 들면, V_H -서열)로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1626] 22. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 통상적 4개 사슬 항체로부터 유래된 중쇄 가변 도메인 서열로 본질적으로 구성되거나, 중쇄 항체로부터 유래된 중쇄 가변 도메인 서열로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1627] 23. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 도메인 항체(또는 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열), 단일 도메인 항체(또는 단일 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열), "dAb"(또는 dAb로 사용하기에 적당한 아미노산 서열) 또는 나노바디™(V_H 서열을 포함하나 이에 제한되지 않음)으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1628] 24. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 나노바디™으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1629] 25. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 서열 번호 1 내지 22의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 아미노산 동일

성을 가지는 나노바디™(여기서, 아미노산 동일도를 구하기 위한 목적으로, CDR 서열을 형성하는 아미노산 잔기를 배제하고, 바람직하게 카밧 번호매김에 따른 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108에서의 아미노산 잔기 중 하나 이상이 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택됨)로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.

- [1630] 26. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 서열 번호 238 내지 253, 바람직하게는 238 내지 239의 아미노산 서열 중 하나 이상과 80% 아미노산 동일성을 가지는 나노바디™(여기서, 아미노산 동일도를 구하기 위한 목적으로, CDR 서열을 형성하는 아미노산 잔기를 배제하고, 바람직하게 카밧 번호매김에 따른 위치 11, 37, 44, 45, 47, 83, 84, 103, 104 및 108에서의 아미노산 잔기 중 하나 이상이 표 A-3에 언급된 홀마크 잔기로부터 선택됨)로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1631] 27. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, 인간화된 나노바디™으로 본질적으로 구성되는 아미노산 서열.
- [1632] 28. 상기 양태들 중 임의의 양태에서, GPCR에 대한 적어도 하나의 결합 부위에 부가하여, 다른 항원, 단백질 또는 표적에 대한 하나 이상의 추가 결합 부위를 포함하는 아미노산 서열.
- [1633] 29. CXCR4 중 적어도 하나의 구성원에 특이적으로 결합하는 단일 가변 도메인.
- [1634] 30. 제29 양태에 있어서, CXCR4의 구성원은 인간 CXCR4인 단일 가변 도메인.
- [1635] 31. 제29 양태에 있어서, CXCR4, 예를 들면 인간 CXCR4로 구성된 군의 적어도 하나의 구성원과 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 적어도 하나의 단일 가변 도메인 간의 상호작용을 부가적으로 차단하는 단일 가변 도메인.
- [1636] 32. 제29 양태에 있어서, a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로부터 선택되는 적어도 하나의 서열과 80% 서열 동일성을 가지는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는 단일 가변 도메인.
- [1637] 33. 제29 양태에 있어서, a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 10개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는 단일 가변 도메인.
- [1638] 34. 제29 양태에 있어서, a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 8개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는 단일 가변 도메인.
- [1639] 35. 제29 양태에 있어서, a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 5개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는 단일 가변 도메인.
- [1640] 36. 제29 양태에 있어서, a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 3개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되는 단일 가변 도메인.
- [1641] 37. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 갖는 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 서열과 80% 서열 동일성을 가지는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.
- [1642] 38. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 10개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지

239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1643] 39. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 8개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1644] 40. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 5개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1645] 41. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 3개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-7} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1646] 42. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 갖는 서열로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 서열과 80% 서열 동일성을 가지는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 노치(Notch) 신호전달 경로의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1647] 43. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 10개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 노치 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1648] 44. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 8개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

[1649] 45. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 5개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택

된 단일 가변 도메인은 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.

- [1650] 46. 제29 양태에 있어서, 단일 가변 도메인은 a) 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인; 및 b) 3개 이하의 아미노산 잔기가 천연 발생 아미노산에 의해 치환되고 상기 치환된 아미노산이 골격 영역 내에 위치하는, 서열 번호 238 내지 253, 보다 바람직하게는 238 내지 239를 가지는 서열을 갖는 단일 가변 도메인으로 구성된 군으로부터 선택되고; 군 a) 및 b)로부터 선택되는 상기 선택된 단일 가변 도메인은 10^{-8} 내지 10^{-12} 몰/리터 이하의 해리 상수(K_D)로 GPCR 수용체의 적어도 하나의 구성원에 결합하는 단일 가변 도메인.
- [1651] 47. CXCR7의 적어도 하나의 구성원에 특이적으로 결합하는 단일 가변 도메인.
- [1652] 48. 제29 양태에 있어서, CXCR7의 구성원은 인간 CXCR7인 단일 가변 도메인.
- [1653] 49. a) 제1 양태 내지 제29 양태 중 임의의 양태에 따른 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하거나 그것으로 본질적으로 구성되거나; b) 제30 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 하나 이상의 단일 가변 도메인을 포함하거나 그것으로 본질적으로 구성되고; 임의적으로 하나 이상의 링커를 연결된 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위를, 임의적으로 추가로 포함하는 화합물 또는 구성물.
- [1654] 50. 제49 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 아미노산 서열인 화합물 또는 구성물.
- [1655] 51. 제50 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 링커가 존재할 경우, 그것은 하나 이상의 아미노산 서열인 화합물 또는 구성물.
- [1656] 52. 제49 양태 내지 제51 양태 중 임의의 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 면역글로불린 서열인 화합물 또는 구성물.
- [1657] 53. 제49 양태 내지 제52 양태 중 임의의 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 단일 도메인 항체로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 구성물.
- [1658] 54. 제49 양태 내지 제53 양태 중 임의의 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 나노바디인 화합물 또는 구성물.
- [1659] 55. 제49 양태 내지 제54 양태 중 임의의 양태에 있어서, 다가 구성물, 예컨대 예를 들면 서열 번호 261 내지 266, 바람직하게는 서열 번호 263, 264, 및 이의 기능적 균등물, 예컨대 예를 들면 a) 서열 번호 261 내지 266과 80% 동일성을 가지고, b) 상기 GPCR의 리간드 의존 활성화를 완전 억제하는 화합물 또는 구성물(여기서, 리간드는 100 nM 이하, 보다 바람직하게는 30 nM 이하의 농도로 존재하거나; 혹은 GPCR이 기저 활성을 가지는 경우, 완전 길항제이거나, 바람직하게는 활성을 기저 활성의 90% 이상, 보다 바람직하게는 기저 활성의 80% 이상, 보다 더 바람직하게는 기저 활성의 70% 이상, 보다 더 바람직하게는 기저 활성의 60% 이상으로 감소시킴)인 화합물 또는 구성물.
- [1660] 56. 제49 양태 내지 제55 양태 중 임의의 양태에 있어서, 다중특이적 구성물인 화합물 또는 구성물.
- [1661] 57. 제49 양태 내지 제56 양태 중 임의의 양태에 있어서, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 상응하는 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인 자체와 비교하여 증가된 반감기를 가지는 화합물 또는 구성물.
- [1662] 58. 제57 양태에 있어서, 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 상응하는 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인 자체와 비교하여, 화합물 또는 구성물에 증가된 반감기를 제공하는 화합물 또는 구성물.
- [1663] 59. 제58 양태에 있어서, 화합물 또는 구성물에 증가된 반감기를 제공하는 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 혈청 단백질 또는 이의 단편, 혈청 단백질에 결합할 수 있는 결합 단위, Fc 부분, 및 혈청 단백질에 결합할 수 있는 소단백질 또는 웨티드로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 구성물.
- [1664] 60. 제58 양태 또는 제59 양태에 있어서, 화합물 또는 구성물에 증가된 반감기를 제공하는 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 인간 혈청 알부민 또는 이의 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 구성물.

- [1665] 61. 제60 양태에 있어서, 화합물 또는 구성물에 증가된 반감기를 제공하는 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 혈청 알부민(예컨대, 인간 혈청 알부민) 또는 혈청 면역글로불린(예컨대, IgG)에 결합할 수 있는 결합 단위로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 구성물.
- [1666] 62. 제61 양태에 있어서, 화합물 또는 구성물에 증가된 반감기를 제공하는 상기 하나 이상의 기타 기, 잔기, 부분 또는 결합 단위는 도메인 항체, 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, 단일 도메인 항체, 단일 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, "dAb", dAb로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, 또는 혈청 알부민(예컨대, 인간 혈청 알부민) 또는 혈청 면역글로불린(예컨대, IgG)에 결합할 수 있는 나노바디로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 구성물.
- [1667] 63. 제57 양태 내지 제62 양태 중 임의의 양태에 있어서, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인 자체의 상응하는 아미노산의 반감기보다 적어도 1.5배, 바람직하게는 적어도 2배, 예컨대 적어도 5배, 예를 들면 적어도 10배 또는 20배 초과 더 큰 화합물 또는 구성물.
- [1668] 64. 제57 양태 내지 제62 양태 중 임의의 양태에 있어서, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 상응하는 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인 자체와 비교하여 1시간 초과, 바람직하게는 2시간 초과, 보다 바람직하게는 6시간 초과, 예컨대 12시간 초과, 또는 심지어는 24, 48 또는 72시간 초과 증가된 혈청 반감기를 가지는 화합물 또는 구성물.
- [1669] 65. 제57 양태 내지 제64 양태 중 임의의 양태에 있어서, 적어도 약 12시간, 바람직하게는 적어도 24시간, 보다 바람직하게는 적어도 48시간, 보다 더 바람직하게는 적어도 72시간 이상; 예를 들면, 적어도 5일(예컨대, 약 5 내지 10일), 바람직하게는 적어도 9일(예컨대, 약 9 내지 14일), 보다 바람직하게는 적어도 약 10일(예컨대, 약 10 내지 15일), 또는 적어도 약 11일(예컨대, 약 11 내지 16일), 보다 바람직하게는 적어도 약 12일(예컨대, 약 12 내지 18일 이상), 또는 14일 초과(예컨대, 약 14 내지 19일)의 인간 내 혈청 반감기를 가지는 화합물 또는 구성물.
- [1670] 66. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 하나의 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인을 포함하거나 그것으로 본질적으로 구성되는 1가 구성물.
- [1671] 67. 제66 양태에 있어서, 본 발명의 상기 아미노산 서열은 도메인 항체, 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, 단일 도메인 항체, 단일 도메인 항체로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, "dAb", dAb로 사용하기에 적당한 아미노산 서열, 또는 나노바디로 구성된 군으로부터 선택되는 1가 구성물.
- [1672] 68. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물을 코딩하는 핵산 또는 뉴클레오티드 서열.
- [1673] 69. 제68 양태에 있어서, 유전 구성물의 형태인 핵산 또는 뉴클레오티드 서열.
- [1674] 70. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물을 발현하거나 적당한 환경 하에서 그것들을 발현할 수 있고/있거나; 제68 양태 내지 제69 양태에 따른 핵산 또는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 숙주 또는 숙주 세포.
- [1675] 71. 적어도
- [1676] a) 적당한 숙주 세포 또는 숙주 유기체나 또 다른 적당한 발현 시스템 내에서, 제68 양태에 따른 핵산 또는 뉴클레오티드 서열, 또는 제69 양태에 따른 유전 구성물을 발현하는 단계, 및 이어서 임의적으로:
- [1677] b) 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물을 단리 및/정제하는 단계
- [1678] 를 포함하는, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물의 생성 방법.
- [1679] 72. 적어도

- [1680] a) 제70 양태에 따른 숙주 또는 숙주 세포가 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물 중 적어도 하나를 발현 및/생성하는 조건 하에서 배양 및/또는 유지시키는 단계, 및 이어서 임의적으로:
- [1681] b) 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물을 단리 및/정제하는 단계
- [1682] 를 포함하는, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물의 생성 방법.
- [1683] 73. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.
- [1684] 74. 제73 양태에 있어서, 약학적 조성물인 조성물.
- [1685] 75. 제74 양태에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및/또는 보조제를 추가로 포함하고, 임의적으로 하나 이상의 추가의 약학적으로 활성인 폴리펩티드 및/또는 화합물을 포함하는 조성물.
- [1686] 76. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물, 또는 제74 양태 또는 제75 양태에 따른 조성물 중 적어도 하나를 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 적어도 하나의 GPCR-관련 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료 방법.
- [1687] 77. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물, 또는 제74 양태 또는 제75 양태에 따른 조성물 중 적어도 하나를 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, GPCR, 그것의 생물학적 또는 약물학적 활성, 및/또는 GPCR이 관련된 생물학적 경로 또는 신호전달과 관련된 적어도 하나의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료 방법.
- [1688] 78. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물, 또는 제76 양태 또는 제77 양태에 따른 조성물 중 적어도 하나를 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물을 필요한 대상에게 투여함으로써 예방 및/또는 치료될 수 있는 적어도 하나의 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료 방법.
- [1689] 79. 약학적 유효량의, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물, 또는 제72 양태 또는 제73 양태에 따른 조성물 중 적어도 하나를 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 면역요법.
- [1690] 80. 적어도 하나의 GPCR-관련 질병 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 약학적 조성물의 제조에 있어서의, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물의 용도.
- [1691] 81. 적어도
- [1692] a) 카멜리드, 바람직하게는 라마를, 살아 있고, 본연의 형태로 자체의 세포 표면 상에 상기 GPCR, 예를 들면 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7의 요망되는 세포외 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 기타 세포외 에피토프(들)를 과발현하는 전세포로 면역화하는 단계; 및
- [1693] b) 상기 GPCR, 예를 들면 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7을 과발현하는 (면역화에 사용되는 것 이외의) 상이한

세포 유형의 세포 막 제제를 이용하여 요망되는 세포의 부분, 영역, 도메인, 루프 또는 기타 세포외 에피토프(들)에 대한 결합에 대해 선택하는 단계; 및 임의적으로

c) 계면활성제 없이 PBS와 같은 완충액만으로 단지 온화하게 세정하는 단계

를 포함하는, 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물의 적어도 하나의 빌딩 블럭, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물의 적어도 하나의 빌딩 블럭의 생성 방법.

82. 제1 양태 내지 제48 양태 중 임의의 양태에 따른 아미노산 서열 또는 단일 가변 도메인 중 임의의 것, 제49 양태 내지 제65 양태 중 임의의 양태에 따른 화합물 또는 구성물 중 임의의 것, 또는 제66 양태 내지 제67 양태 중 임의의 양태에 따른 1가 구성물 중 임의의 것을 상기 GPCR과 접촉시키는 단계를 포함하는, GPCR, 예를 들면 인간 CXCR4 및/또는 인간 CXCR7에 대해 유도된 아미노산 서열, 예를 들면 단일 가변 도메인의 스크리닝 방법.

83. i) 결합 시에 역 작동 효과 또는 역 길항 효과를 유발할 수 있는 에피토프에 대해 유도되거나 그 에피토프에 대한 친화도를 가지는 제1 리간드; 및 ii) 결합 시에 길항 효과를 유발할 수 있는 에피토프에 대해 유도되거나 그 에피토프에 대한 친화도를 가지는 제2 리간드를 포함하는 구성물.

84. 제83 양태에 있어서, 리간드 중 적어도 하나는 면역글로불린 서열인 구성물.

85. 제83 양태 또는 제84 양태에 있어서, 리간드 중 적어도 하나는 dAb 또는 나노바디, 바람직하게는 나노바디인 구성물.

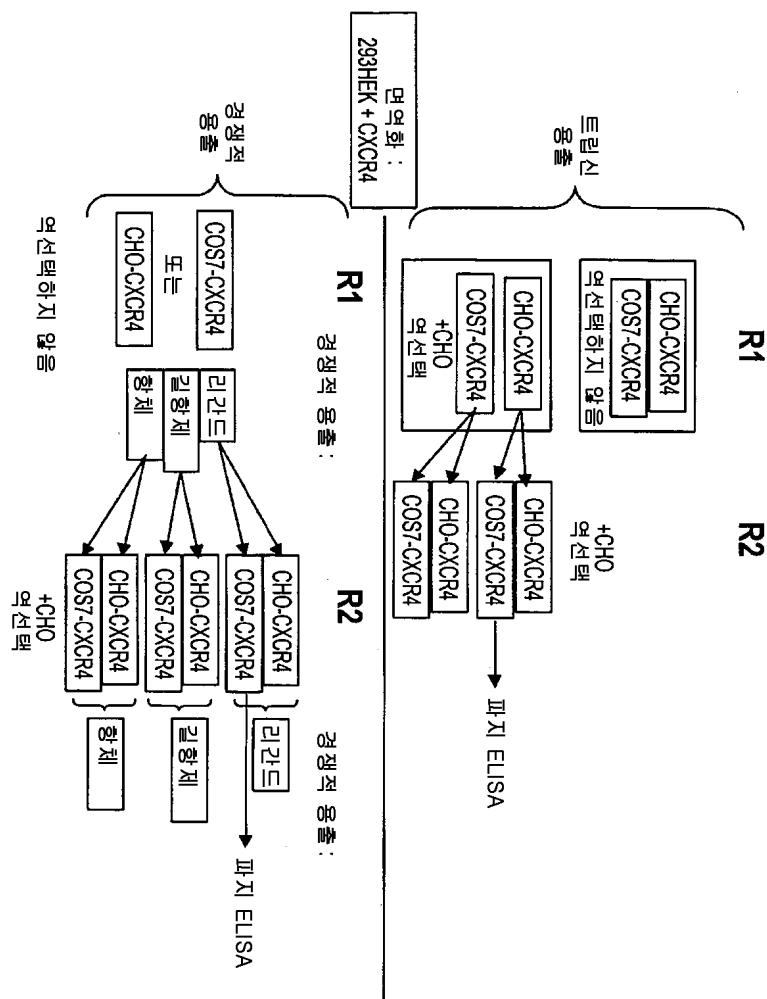
86. 제83 양태 내지 제85 양태에 있어서, 양 리간드 모두는 면역글로불린 서열인 구성물.

87. 제83 양태 내지 제86 양태에 있어서, 양 리간드 모두는 dAb 또는 나노바디, 바람직하게는 나노바디인 구성물.

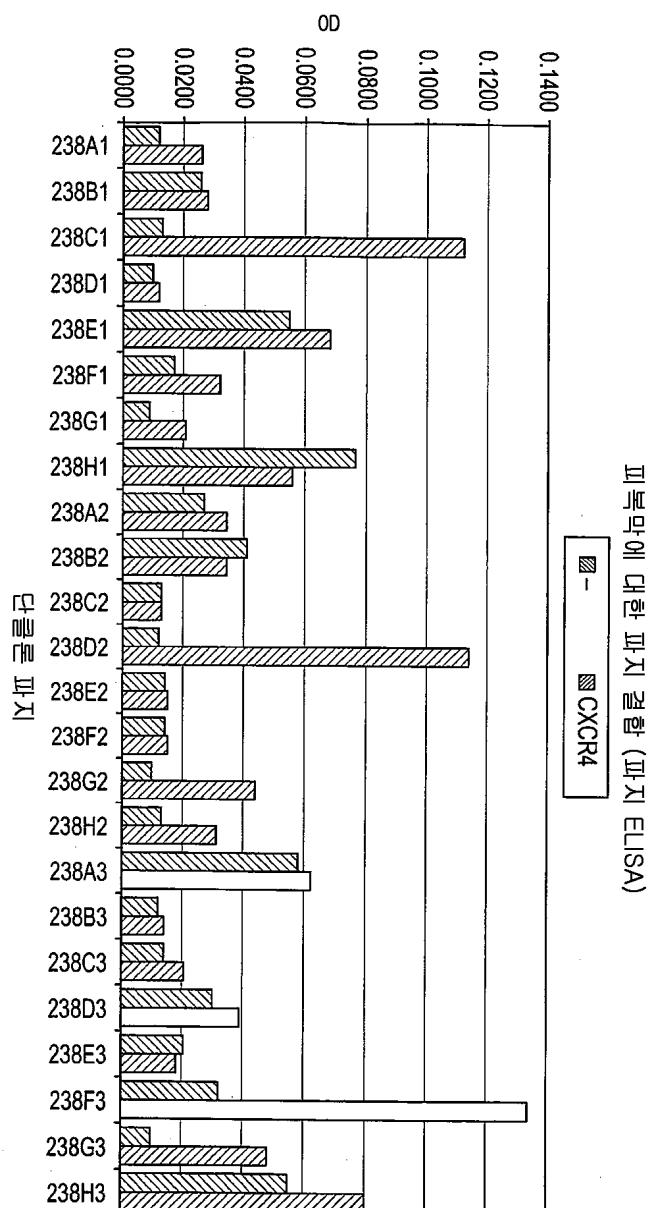
88. 제83 양태 내지 제87 양태에 있어서, 폴리펩티드인 구성물.

도면

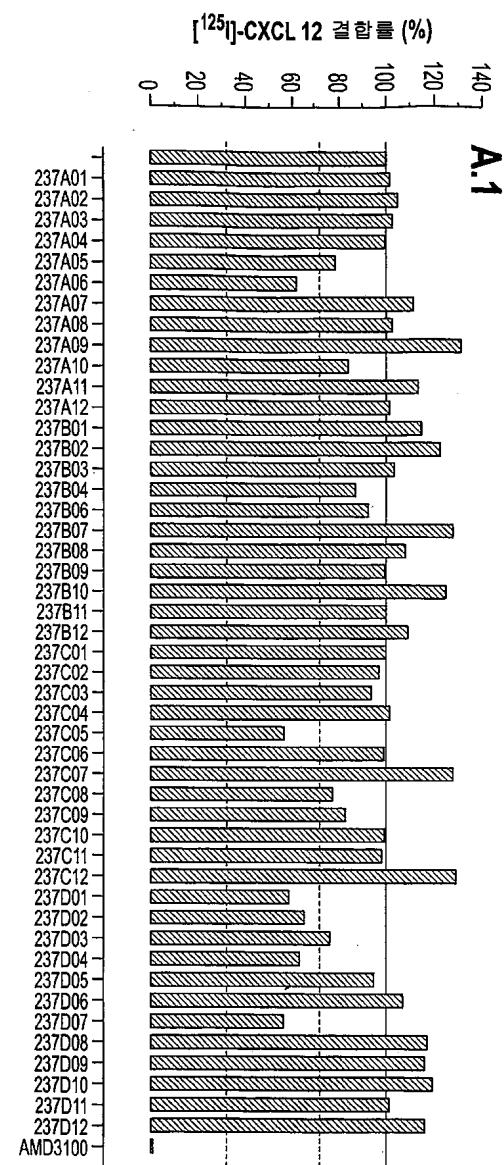
도면1



도면2

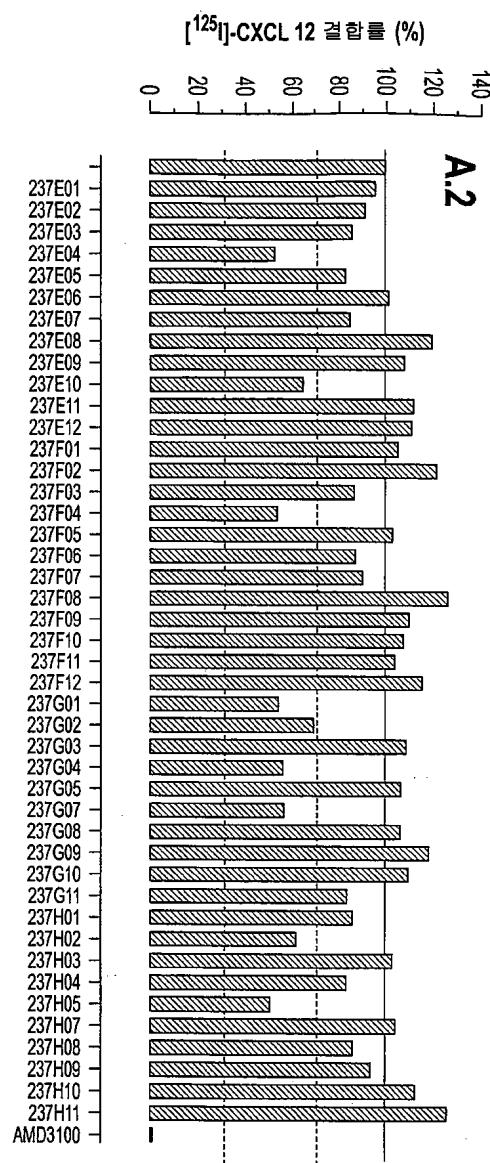


도면3a

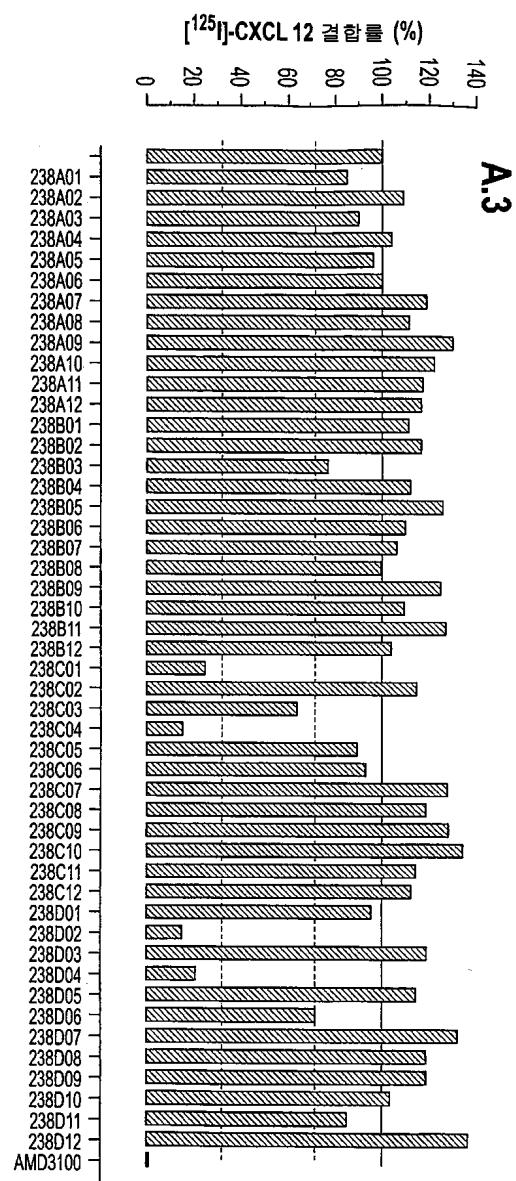


A.1

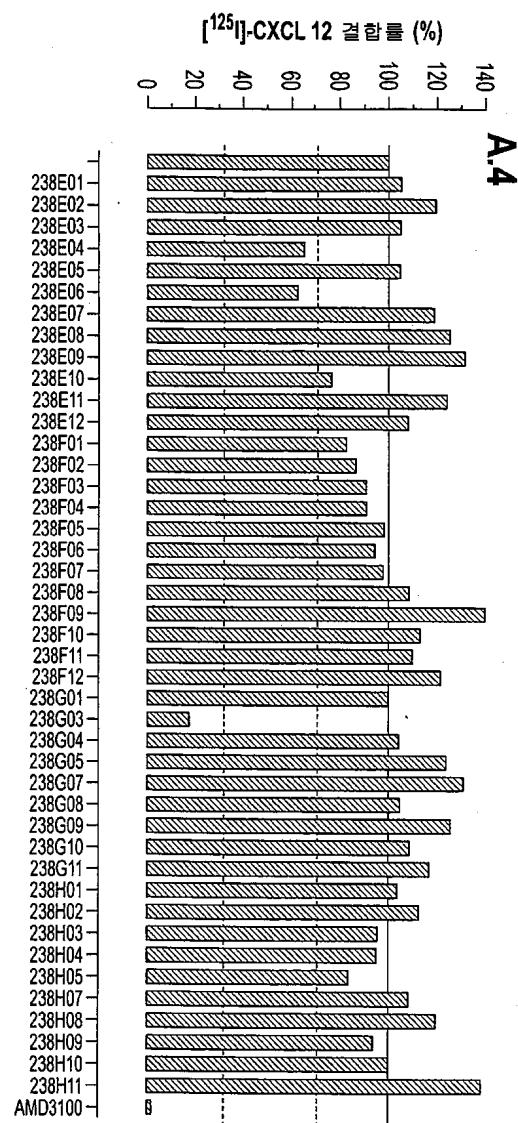
도면3b



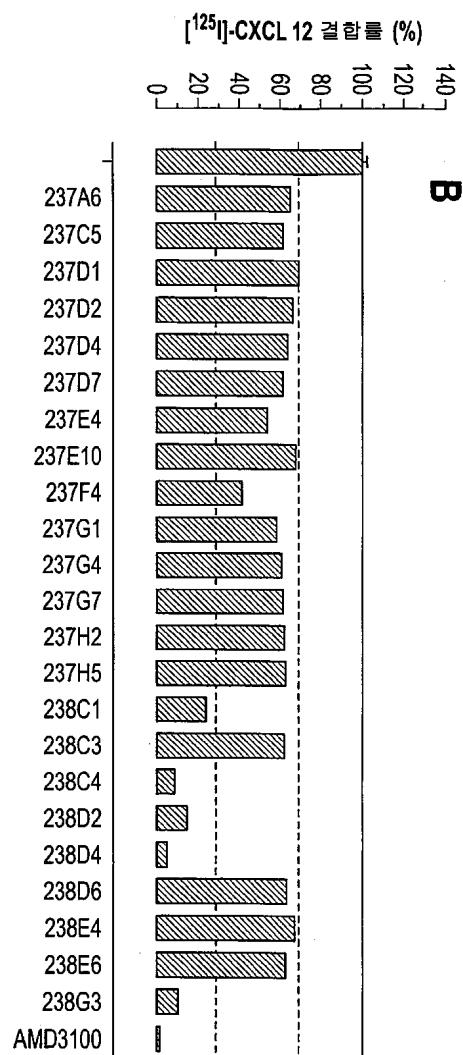
도면3c



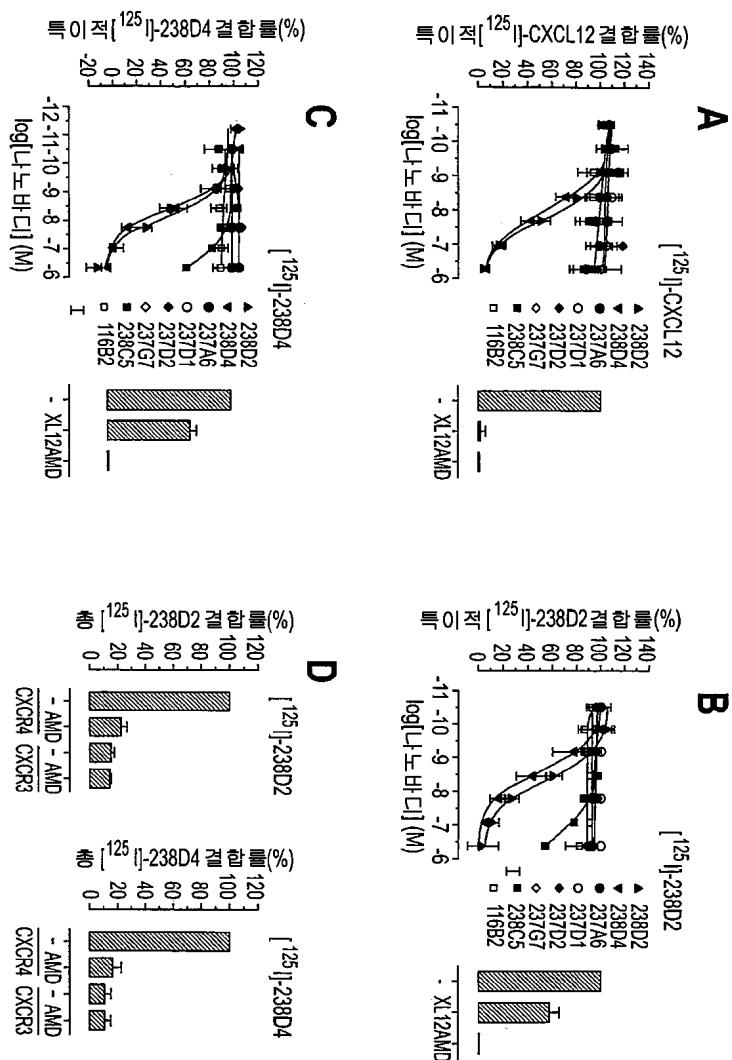
도면3d



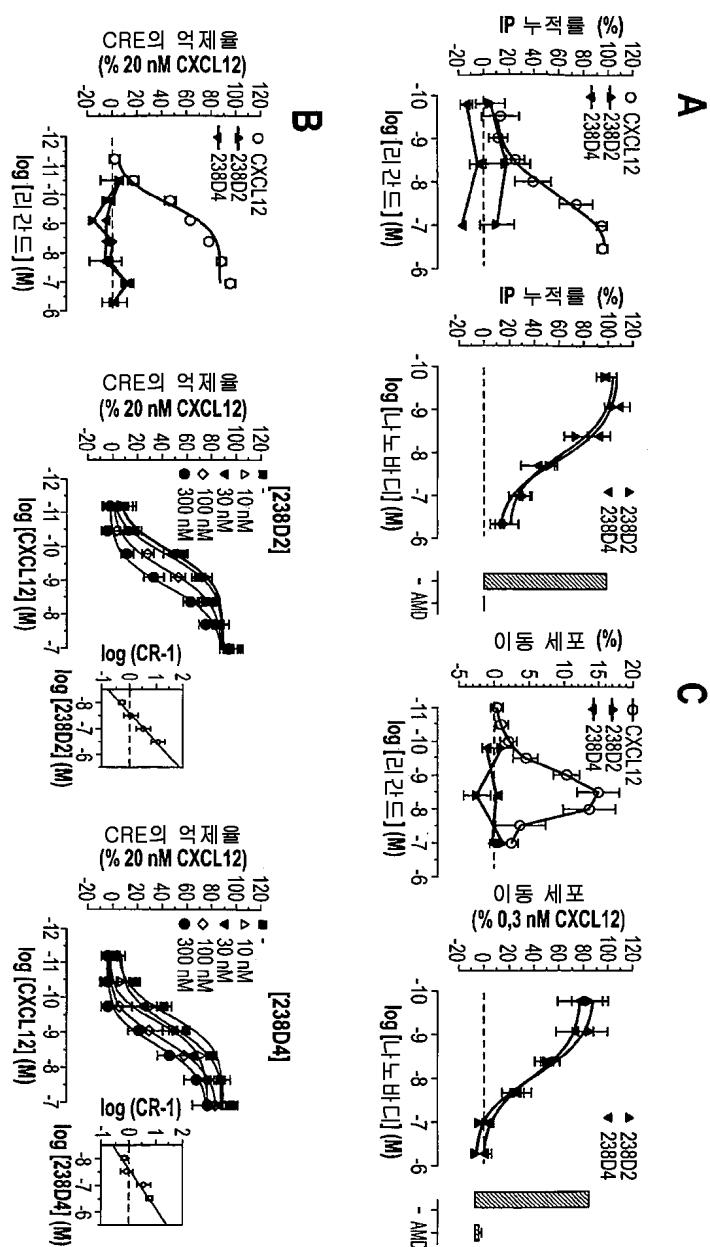
도면3e



도면4



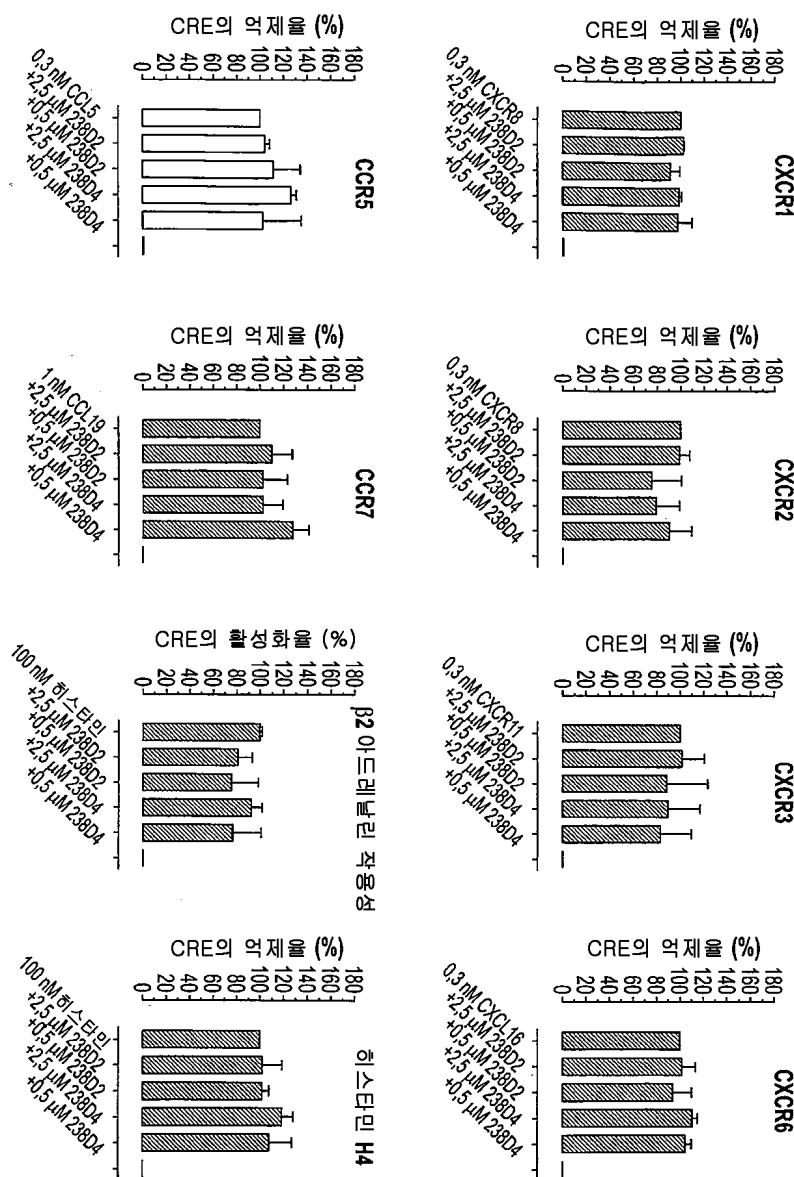
도면5



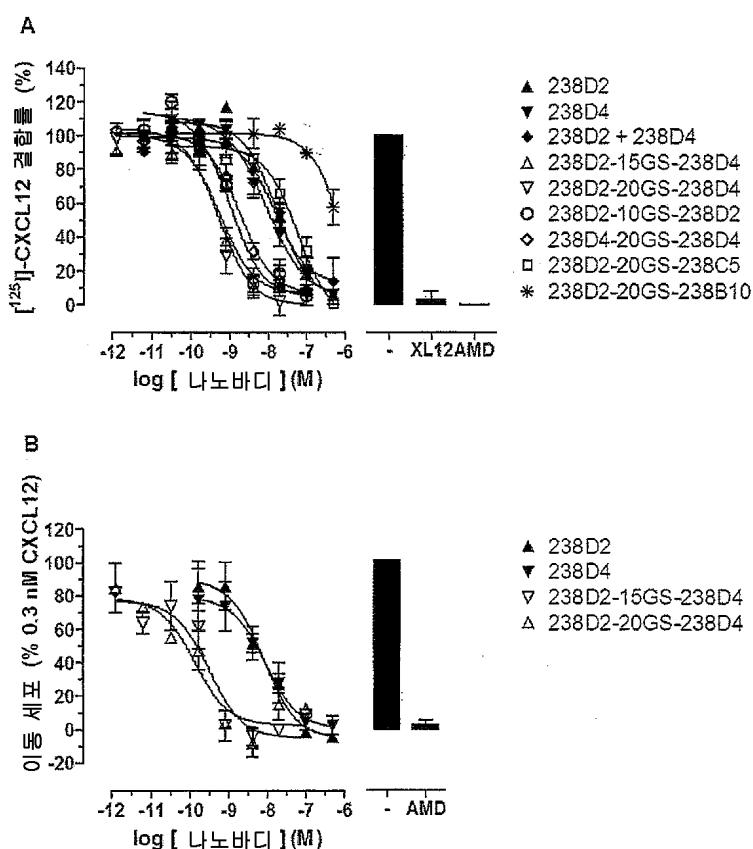
도면6

CXCR4 패밀리 그룹핑	
1 237B6,A5,D2,D3,E4,F4,G2,G4,xh5, F1,C5,G1	FAM 1
2 237D4	
3 238B10	FAM 2
4 238F7	
5 238C5,G2,xH5, C3,D6,E6	u (4)
6 238D4,G3	FAM 3
238C4	
7 238C1,D2	u (5)
8 237B5	u
9 238H2	u
10 238F3	u
11 238D8	?
12 237F11	?
13 237A6	u
14 xx237C1	u
15 237D1	u
16 237E1	u
17 237G7	u

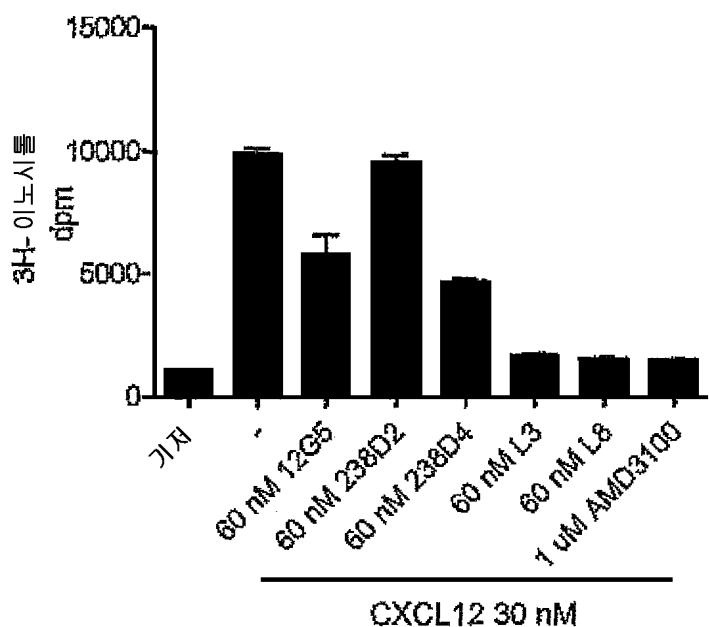
도면7



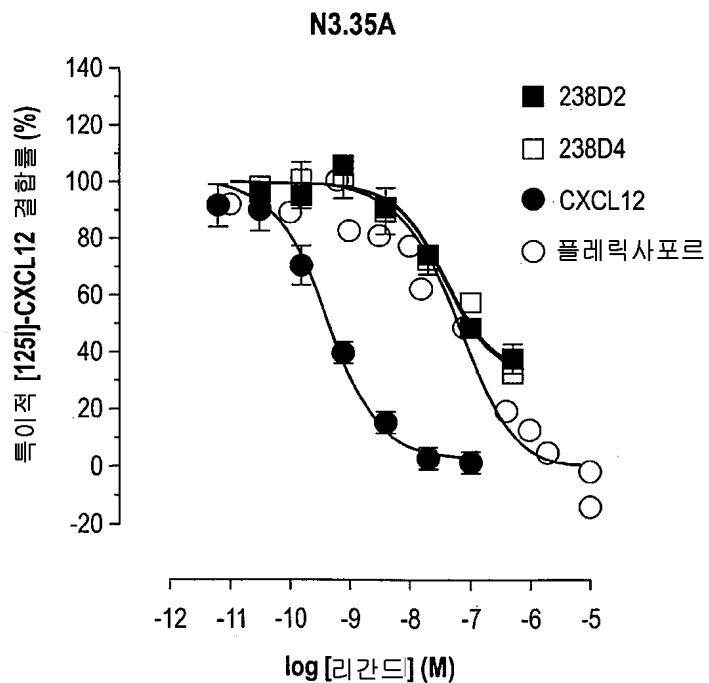
도면8



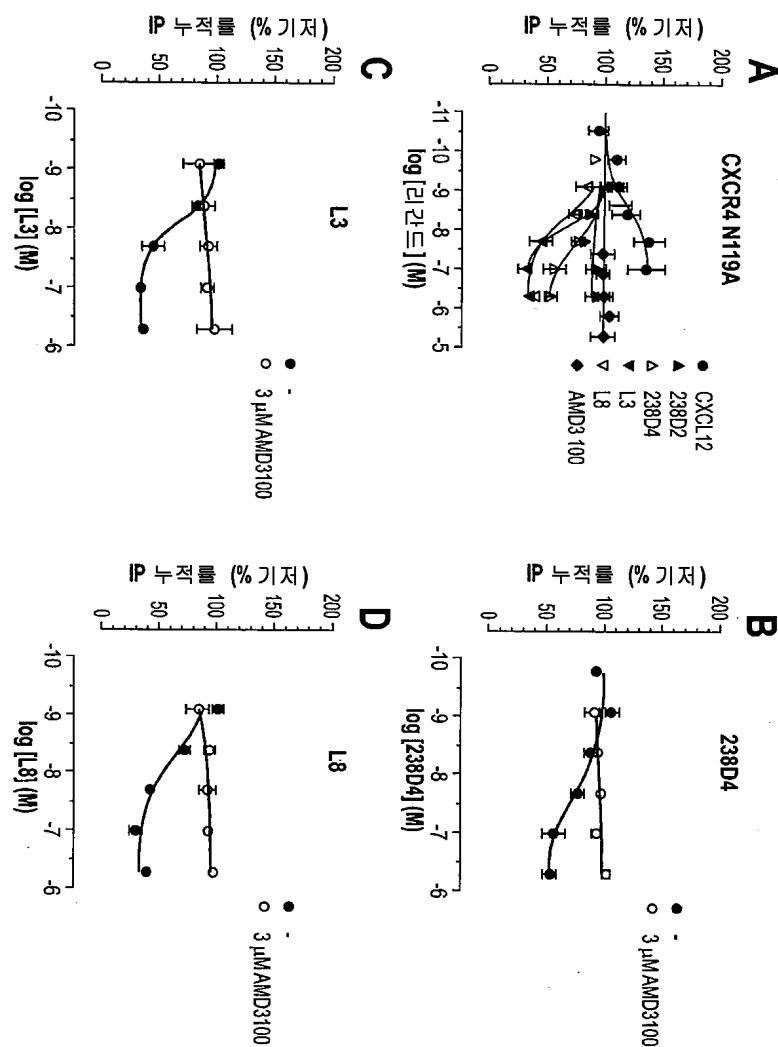
도면9



도면10



도면11



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ablynx N.V.

<120> AMINO ACID SEQUENCES DIRECTED AGAINST CXCR4 AND OTHER
GPCRs AND

COMPOUNDS COMPRISING THE SAME

<130> P08-019-PCT-1

<160> 267

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 1

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Pro Phe Ser Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Asp Ser Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Tyr Arg Cys Tyr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 2

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 2

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Arg Thr Phe Ser Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Leu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35	40	45
----	----	----

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Ser

50	55	60
----	----	----

Asn Arg Gly Tyr Leu His Met Asn Asn Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 3

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 3

Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Leu Thr Gly Gly Ala Phe Thr Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Asn Met Val Tyr Leu Arg Met Asn Ser Leu Ile Pro Glu Asp Ala Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Tyr Ser Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Leu Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 4

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 4

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Ser Gly Gln Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Val Trp Leu His Gly Ser Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 5

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 5

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Ala Ser Glu Arg Ile Phe Asp Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Met Asp Tyr Thr Lys

50 55 60

Gln Thr Val Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly

65 70 75 80

Leu Tyr Tyr Cys Lys Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 6

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 6

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

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

<210> 7
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> KERE-class Nanobody
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> CDR
 <220><221> misc_feature
 <222> (50)..(54)
 <223> CDR
 <220><221> misc_feature
 <222> (87)..(91)
 <223> CDR
 <400> 7
 Gln Val Arg Leu Ala Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly

1 5 10 15

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

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 8

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Pro Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

Asn Thr Val His Leu Leu Met Asn Arg Val Asn Ala Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Leu Tyr Tyr Cys Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Arg Gly Thr

85 90 95

Arg Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 9

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223

> CDR

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gln Ala Ser Gly Asp Ile Ser Thr Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Leu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Ile Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Asn Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Pro

100

<210> 10

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 10

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Phe Cys Ala Val Pro Ser Phe Thr Ser Thr Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35	40	45
----	----	----

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Ala Thr Lys

50	55	60
----	----	----

Asn Thr Leu Thr Leu Arg Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 11

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 11

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Phe Cys Thr Val Ser Gly Gly Thr Ala Ser Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Lys Arg Glu Phe Val

35	40	45
----	----	----

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ala Arg Glu Asn Ala Gly

50	55	60
----	----	----

Asn Met Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Arg Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 12

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Gln Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Asn Ser Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Val Phe Leu

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 13

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 13

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Leu Thr Ser Ser Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Thr Pro Trp Gln Glu Arg Asp Phe Val

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Lys

50 55 60

Asp Thr Val Leu Leu Glu Met Asn Phe Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 14

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 14

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Thr Arg Thr Leu Asp Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Asp Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ser Ala Glu

50 55 60

Asn Thr Val Ala Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Arg Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 15

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 15

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Val Ser Arg Leu Thr Ala His Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val

35 40 45

Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Gly

50 55 60

Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 16

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Asn Phe Val Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Gly Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gly Ser Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 17

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<

223> CDR

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Val Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Val Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Ser Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 18

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

50 55 60

Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Met Tyr Tyr Cys Gln Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 19

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 19

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg His Thr Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Asn Thr Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Ser Pro Glu Asp Thr Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Met Tyr Tyr Cys Gly Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Lys Gly Ile

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 20

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> P,R,S 103-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 20

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 21

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 21

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asp Xaa Xaa

20	25	30
----	----	----

Xaa Xaa Xaa Trp Leu Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Asn Met Leu Tyr Leu His Leu Asn Asn Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Tyr Tyr Cys Arg Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Gly Gln Gly Thr

85	90	95
----	----	----

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 22

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(54)

<223> CDR

<220><221> misc_feature

<222> (87)..(91)

<223> CDR

<400> 22

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

50 55 60

Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala

65 70 75 80

Met Tyr Tyr Cys Gln Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Gln Gly Thr

85 90 95

Gln Val Thr Val Ser Ser

100

<210> 23

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Ser

20 25 30

<210> 24

<211> 30

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 24

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Asp
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 25

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 25

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Arg Ala Phe Gly
 20 25 30

<210> 26

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 26

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

1 5 10 15
 Ser Leu Gly Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Arg Asp Phe Val
 20 25 30

<210> 27

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20	25	30
----	----	----

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Thr Ile Leu Ser

20	25	30
----	----	----

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Thr Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Asn Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Asn Thr Phe Asn

20	25	30
----	----	----

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 30

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Ser Ala Pro Gly Phe Thr Leu Asp

20	25	30
----	----	----

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 31

Ala Gln Glu Leu Glu Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn

20	25	30
----	----	----

<210> 32

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 32

Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20			
----	--	--	--

<210> 33

<211> 22

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 33

Val Asp Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Lys Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Ala Leu Thr Gly

20			
----	--	--	--

<210> 34

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 34

Val Asp Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20

<210> 35

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 35

Val Asp Ser Gly Gly Leu Val Glu Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Gln Val Ser Glu

20

<210> 36

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 36

Gln Asp Ser Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Lys Leu

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20

<210> 37

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 37

Val Gln Ser Gly Gly Arg Leu Val Gln Ala Gly Asp Ser Leu Arg Leu

1 5 10 15

Ser Cys Ala Ala Ser Glu

20

<210> 38

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 38

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

1 5 10 15

Ser Cys Ala Ser Ser Thr

20

<210> 39

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 39

Met Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Gln Ser Gly Gly Ser Leu Thr Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Ala Ser Gly

20

<210> 40

<

211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW1 sequence

<400> 40

Gln Ala Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1 5 10 15

Ser Cys Ser Ala Ser Val

20

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 42

Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 43

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val Ala

1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 44

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

1 5 10

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 45

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 46

Trp Phe Arg Glu Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 47

Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val Ala

1	5	10
---	---	----

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 48

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Glu Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW2 sequence

<400> 49

Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Val Arg Glu Phe Val Gly

1 5 10

<210> 50

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 50

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Arg Cys Tyr Phe

20 25 30

<210> 51

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 51

Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Thr Gly Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 52

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 52

Arg Phe Thr Val Ala Arg Asn Asn Ala Lys Asn Thr Val Asn Leu Glu

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
 20 25 30

<210> 53
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence
<400> 53

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Leu

1 5 10 15
 Met Asn Asn Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
 20 25 30

<210> 54
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence
<400> 54

Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Val Asp Thr Met Tyr Leu Gln

1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30
<210> 55
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence
<400> 55

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15
 Met Asp Asn Val Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala
 20 25 30

<210> 56

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 56

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

20 25 30

<210> 57

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 57

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

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Pro Gln Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 58

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Asp Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 59

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW3 sequence

<400> 59

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Gly Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Thr

20	25	30
----	----	----

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW4 sequence

<400> 60

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW4 sequence

<400> 61

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW4 sequence

<400> 62

Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> KERE-class Nanobody FW4 sequence

<400> 63

Trp Gly Leu Gly Thr Gln Val Thr Ile Ser Ser

1 5 10

<210> 64

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 64

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 65

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 65

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Phe Gly Phe Ile Phe Lys

20 25 30

<210> 66

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 66

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 67

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 67

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr

20 25 30

<210> 68

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 68

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

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 69

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 69

Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1 5 10 15

Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20

<210> 70

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 70

Glu Glu Ser Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Ala Ser Gly

20

<210> 71

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW1 sequence

<400> 71

Val Glu Ser Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu

1 5 10 15

Ser Cys Val Phe Ser Gly

20

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 72

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

1 5 10

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 73

Trp Val Arg Arg Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 74

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

1 5 10

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 75

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Pro Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 76

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 76

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Gln Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 77

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Trp Val Ser
 1 5 10

<210> 78

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 78

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
 1 5 10

<210> 79

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW2 sequence

<400> 79

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Ala Thr Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 80

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 81

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 81

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 82

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 82

Arg Phe Thr Ser Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asn Asp Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg

20	25	30
----	----	----

<210> 83

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 83

Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Arg

20	25	30
----	----	----

<210> 84

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 84

Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 85

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW3 sequence

<400> 85

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asp Asp Leu Gln Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Arg

20 25 30

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 86

Gly Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 87

Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 88

Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 89

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 90

Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GLEW-class Nanobody FW4 sequence

<400> 91

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 92

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 92

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 93

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 93

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Gly

20 25 30

<210> 94

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 94

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Phe Gly Phe Ile Phe Lys

20 25 30

<210> 95

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 95

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Thr Ile Val Ser

20 25 30

<210> 96

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 96

Gln Glu His Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Asp Ile Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Arg Ile Phe Ser

20 25 30

<210> 97

<211> 30

<

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 98

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Cys Val Ser Ser Gly Cys Thr

20 25 30

<210> 99
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence
<400> 99
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Leu Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Val Phe Ser Gly Ser Thr Phe Ser
 20 25 30

<210> 100
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence
<400> 100
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu
1 5 10 15
Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20
<210> 101
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW1 sequence
<400> 101
Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
1 5 10 15

Ser Cys Ala Ala Ser Arg
 20
<210> 102
<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 102

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

1 5 10

<210> 103

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 103

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

1 5 10

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 104

Trp Val Arg Arg Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 105

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 105

Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

1 5 10

<210> 106

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 106

Trp Val Arg Gln Tyr Pro Gly Lys Glu Pro Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 107

Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu His Glu Phe Val Ala

1 5 10

<210> 108

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 108

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

1 5 10

<210> 109

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 109

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

1 5 10

<210> 110

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 110

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

1 5 10

<210> 111

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW2 sequence

<400> 111

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Glu Glu Phe Val Ser

1 5 10

<210> 112

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 112

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 113

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 113

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 114

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 114

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

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr Trp Cys Gly Ala

20 25 30

<210> 115

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 115

Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Ser Asn Arg Asn Met Ile Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 116

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 116

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr Leu His

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 117

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 117

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr Leu Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 118

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 118

Arg Phe Lys Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asn Ser Leu Gly Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Arg

20	25	30
----	----	----

<210> 119

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW3 sequence

<400> 119

Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence

<400> 120

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10
<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence

<400> 121
Leu Arg Gly Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence

<400> 122
Gly Asn Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence

<400> 123
Ser Ser Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence
<400> 124

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> P,R,S 103-class Nanobody FW4 sequence

<400> 125

Arg Ser Arg Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 126

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 127

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 127

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn

20 25 30

<210> 128

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 128

Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser
 20 25 30

<210> 129

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 129

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

<210> 130

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 130

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Arg Pro Leu Leu
 20 25 30

<210> 131

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20	25	30
----	----	----

<210> 132

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 132

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Arg Pro Leu Leu

20	25	30
----	----	----

<210> 133

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400>

> 133

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser

20	25	30
----	----	----

<210> 134

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 134

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp

20	25	30
----	----	----

<210> 135

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Ala

20 25 30

<210> 136

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser

20 25 30

<210> 137

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 138

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 138

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Arg Asp

20	25	30
----	----	----

<210> 139

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 139

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Phe Ile Gly Asn

20	25	30
----	----	----

<210> 140

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400>

> 140

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn

20	25	30
----	----	----

<210> 141

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 141

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser

20	25	30
----	----	----

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 142

Ser Tyr Ala Met Ser

1	5
---	---

<210> 143

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 143

Asn Tyr Ala Met Gly

1	5
---	---

<210> 144

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 144

Ile His Thr Met Ser

1	5
---	---

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 145

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 146

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 146

Gly Tyr Thr Ile Ala

1 5

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 147

Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5

<210> 148

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 148

Gly Tyr Thr Ile Ala

1 5

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 149

Pro Ser Ala Met Ala

1 5

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 150

Asp Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 152

Leu Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 153

Val Asn Asp Met Gly

1 5

<210> 154

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 154

Tyr Tyr Thr Ile Gly

1 5

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 155

Tyr His Ala Ile Val

1 5

<210> 156

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 156

Asn Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 157

Ile Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 158

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 158

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

1 5 10

<210> 159

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 159

Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

1 5 10

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 161

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

1 5 10

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 162

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

1 5 10

<210> 163

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 163

Trp Phe Arg Lys Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 164

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 164

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

1	5	10
---	---	----

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 165

Trp Tyr Arg Gln Gly Pro Gly Lys Glu Arg Asp Phe Val Ala

1	5	10
---	---	----

<210> 166

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 166

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

1	5	10
---	---	----

<210> 167

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 167

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Thr

1	5	10
---	---	----

<210> 168

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 168

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

1	5	10
---	---	----

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 169

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

1	5	10
---	---	----

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 170

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 171

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 171

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

1 5 10

<210> 172

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 172

Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala

1 5 10

<210> 173

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 173

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

1 5 10

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 174

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

1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 175

Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Ser Val Lys Asp

20

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 176

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 177

Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 178

Tyr His Arg Trp Ser Asp Gly Ala Asn Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 179

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 180

Tyr His Arg Trp Ser Asp Gly Ala Asn Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 181

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

1 5 10 15

Gly

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 182

Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Ala Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 183

Thr Ser Arg Leu Ile Thr Asp Asn Ile Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 184

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

1 5 10 15

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 185

Val Ile Thr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 186

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 187

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 188

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 188

Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Ser Val Lys Asp

20

<210> 189

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 189

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 190

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 190

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

20	25	30
----	----	----

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 191

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 192

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 192

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 193

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 193

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 194

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 194

Arg Phe Thr Ile Ser Gly His Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 195

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

<210> 196

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 196

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

<210> 197

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 197

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Asn Tyr Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Leu
 20 25 30

<210> 198

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 198

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

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

20	25	30
----	----	----

<210> 199

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 199

Arg Phe Thr Leu Thr Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asp Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala

20	25	30
----	----	----

<210> 200

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 200

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

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 201

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 201

Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Arg Lys Lys Thr Val Tyr Leu Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ile

20	25	30
----	----	----

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 202

Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Leu

20 25 30

<210> 203

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 203

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Val

20 25 30

<210> 204

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 204

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

1 5 10 15

Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Thr Cys Ala Ala

20 25 30

<210> 205

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 205

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 206

Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 207

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 208

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 208

Asp Tyr Phe Gly Thr Gly Val

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 209

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 209

Asp Gln Gly Pro Phe Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr Thr Arg Gln Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Tyr

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 210

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

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 211

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 211

Gln Tyr Gly Val Gly Gly Arg Val Val Cys Pro Gly Pro Tyr Glu Tyr

1	5	10	15
---	---	----	----

Asp Val

<210> 212

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 212

Ala Trp Met Thr Thr Ser Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Tyr

1 5 10

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 213

Arg Val Arg Pro Tyr Gly Gln Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 214

<211> 18

<

212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 214

Asp Gln Gly Pro Phe Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Tyr Thr Lys Gly Tyr

1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 215

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 215

Arg Gln Asn Tyr Ser Arg Ser Val Phe Gly Ala Lys Asp Tyr Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 216

Asp Cys Pro Asp Tyr Tyr Ser Asp Tyr Glu Cys Pro Leu Glu Asp

1 5 10 15

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 217

Tyr Tyr Ser Ser Gly Ile Ser Thr Leu Arg Ser

1 5 10

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 218

Asx Ser Ala Asp Ser Arg Cys Ser Ile Gly Ser Ile Gly Phe Thr Trp

1 5 10 15

Leu Tyr Asn Asn

20

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 219

Asx Thr Ser Met Thr Cys Pro Thr Leu Ile Val Arg Phe Asn Tyr

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 220

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

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 221

Asp Gly Val Pro Glu Trp Gly Lys Val Gln Tyr Pro Asp Thr Tyr

1 5 10 15

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 222

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 223

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 223

Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 224

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 224

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 225

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 226

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 227

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 228

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 229

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 230

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 231

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 232

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223>

Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 233

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 234

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 235

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 236

Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 237

Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 238

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 238

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Thr 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

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 239

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 239

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

<210> 240

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 240

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile His

20	25	30
----	----	----

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 241

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 242

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Arg Pro Leu Leu Gly Tyr

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Tyr His Arg Trp Ser Asp Gly Ala Asn Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly His Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 243

<211> 127

<212

> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 243

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Lys Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

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

115	120	125	
<210> 244			
<211> 122			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof			
<400> 244			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Gln Ala Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Arg Pro Leu Leu Gly Tyr			
20	25	30	
Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val			

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

115 120

<210> 245

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 245

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Pro Ser
 20 25 30

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

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

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

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

Ser Leu Arg Val Arg Pro Tyr Gly Gln Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 246

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 246

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

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

85	90	95
Ala Lys Asp Gln Gly Pro Phe Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Thr Lys		
100	105	110
Gly Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		

<210> 247
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof
<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

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

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

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 248		
<211> 123		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof		
<400> 248		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Leu Asn		
20	25	30
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val		
35	40	45
Ala Gly Ile Thr Ser Ser Thr Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu		
65	70	75
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn		
85	90	95
Val Asp Cys Pro Asp Tyr Tyr Ser Asp Tyr Glu Cys Pro Leu Glu Asp		
100	105	110
Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 249		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof		
<400> 249		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly		

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

<210> 250
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof
<400> 250
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Arg Asp Tyr Tyr
20 25 30
Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

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

85	90	95
----	----	----

Ala Leu Asx Ser Ala Asp Ser Arg Cys Ser Ile Gly Ser Ile Gly Phe

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Trp Leu Tyr Asn Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115	120	125
-----	-----	-----

Ser

<210> 251

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 251

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Phe Ile Gly Asn Tyr His

20	25	30
----	----	----

Ala Ile Val Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Leu Glu Gly Val

35	40	45
----	----	----

Ser Cys Ile Thr Ser Arg Asp Ser Ile Thr Tyr Tyr Ala Ser Phe Val

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Val Asx Thr Ser Met Thr Cys Pro Thr Leu Ile Val Arg Phe Asn

100	105	110
-----	-----	-----

Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115	120	
-----	-----	--

<210> 252

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 252

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

<210> 253

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 253

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50	55	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Asn Thr Val Tyr Leu Gln		
65	70	75
Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala		
85	90	95
Asp Gly Val Pro Glu Trp Gly Lys Val Gln Tyr Pro Asp Thr Tyr Arg		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 254		
<211> 360		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof		
<400> 254		
Met Glu Gly Ile Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Leu Gln Ile Tyr Thr		
1	5	10
Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met		
20	25	30
Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu Asn Ala Asn Phe Asn Lys Ile Phe		
35	40	45
Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn		
50	55	60
Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met		
65	70	75
Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val		
85	90	95
Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe		
100	105	110
Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala Val His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu		
115	120	125

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

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

 Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe
 260 265 270
 Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val
 275 280 285
 His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys
 290 295 300
 Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser
 305 310 315 320

 Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile
 325 330 335
 Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser
 340 345 350
 Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser
 355 360
 <210> 255
 <211> 347

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 255

Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Met Gly Ser Gly Asp Tyr

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

210	215	220
Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile		
225	230	235
Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Ile Gly Ile Ser Ile		
245	250	255
Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Lys Gln Gly Cys Glu Phe Glu		
260	265	270
Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe		
275	280	285
His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe		
290	295	300
Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val Ser Arg Gly Ser Ser		
305	310	315
Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Ser		
325	330	335
Thr Glu Ser Glu Ser Ser Phe His Ser Ser		
340	345	
<210> 256		
<211> 353		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof		
<400> 256		
Met Glu Glu Leu His Ile Tyr Pro Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Asp		
1	5	10
Leu Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Met Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu		
20	25	30
Glu Asn Ala His Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro Thr Val Tyr Ser Ile		
35	40	45
Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met		
50	55	60
Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His		

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Leu Thr Leu Pro Phe Trp Ala

85	90	95
----	----	----

Val Glu Ala Val Ala Asn Trp Tyr Phe Gly Asn Phe Leu Cys Lys Ala

100	105	110
-----	-----	-----

Val His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu

115	120	125
-----	-----	-----

Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala

165	170	175
-----	-----	-----

Asn Val Arg Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro

180	185	190
-----	-----	-----

Asn Asp Ser Trp Leu Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly

195	200	205
-----	-----	-----

Leu Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile

210	215	220
-----	-----	-----

Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly Tyr Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr

245	250	255
-----	-----	-----

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

260	265	270
-----	-----	-----

Gln Gly Cys Glu Phe Glu Lys Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala

290	295	300
-----	-----	-----

Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Val Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly
 325 330 335
 Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Phe His Ser
 340 345 350

Ser

<210> 257
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof
 <400> 257

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

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

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

Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala

165	170	175
-----	-----	-----

Asn Val Arg Glu Gly Asp Gly Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro

180	185	190
-----	-----	-----

Asn Asp Leu Trp Leu Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly

195	200	205
-----	-----	-----

Leu Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile

210	215	220
-----	-----	-----

Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly Tyr Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr

245	250	255
-----	-----	-----

Tyr Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Gln

260	265	270
-----	-----	-----

Gln Gly Cys Glu Phe Glu Ser Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala

290	295	300
-----	-----	-----

Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Val Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly

325	330	335
-----	-----	-----

Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser

340	345	350
-----	-----	-----

Ser

<210> 258

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 258

Met Asp Gly Leu Asp Leu Ser Ser Gly Ile Leu Ile Glu Phe Ala Asp

1 5 10 15

Asn Gly Ser Glu Glu Ile Gly Ser Ala Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Glu

20 25 30

Pro Cys Phe Gln His Glu Asn Ala Asp Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro

35 40 45

Thr Ile Tyr Ser Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Ile Gly Asn Gly Leu

50 55 60

Val Ile Ile Val Met Gly Tyr Gln Lys Lys Gln Arg Ser Met Thr Asp

65 70 75 80

Lys Tyr Arg Leu His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr

85 90 95

Leu Pro Phe Trp Ser Val Asp Ala Ala Ile Ser Trp Tyr Phe Gly Asn

100 105 110

Val Leu Cys Lys Ala Val His Val Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser

115 120 125

Ser Val Leu Ile Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile

130 135 140

Val His Ala Thr Asn Ser Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys

145 150 155 160

Ile Val Tyr Val Gly Val Trp Leu Pro Ala Val Leu Leu Thr Val Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Arg Met Tyr Pro His Asp Asn Trp Leu Ile Ser Phe Arg Phe Gln

195 200 205

His Ile Leu Val Gly Leu Val Leu Pro Gly Leu Ile Ile Leu Thr Cys

210 215 220

Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys

225 230 235 240

Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Thr Phe Phe Ala

245	250	255
-----	-----	-----

Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Ile Gly Ile Ser Ile Asp Thr Phe Ile Leu

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Gly Val Ile Arg His Arg Cys Ser Leu Asp Thr Ile Val His Lys

275	280	285
-----	-----	-----

Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn

290	295	300
-----	-----	-----

Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln

305	310	315
-----	-----	-----

320

Asn Ala Leu Thr Ser Val Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser

325	330	335
-----	-----	-----

Lys Ser Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser

340	345	350
-----	-----	-----

Ser Ser Phe His Ser Ser

355	360	365
-----	-----	-----

<210> 259

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 259

Thr Ser Asp Asn Tyr Thr Glu Glu Leu Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Ile Lys Glu Pro Cys Phe Arg Glu Glu Asn Ala His Phe Asn Arg Ile

20	25	30
----	----	----

Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Ser Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly

35	40	45
----	----	----

Asn Gly Leu Val Ile Leu Val Met Gly Tyr Gln Lys Lys Gln Arg Ser

50	55	60
----	----	----

Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe

65	70	75	80
----	----	----	----

Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp Ala Val Asp Ala Val Ala Asn Trp Tyr

85 90 95

Phe Gly Lys Phe Leu Cys Lys Ala Val His Val Ile Tyr Thr Val Asn

100 105 110

Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr

115 120 125

Leu Ala Ile Val His Ala Thr Asn Ser Gln Lys Pro Arg Lys Leu Leu

130 135 140

Ala Glu Lys Val Val Tyr Val Gly Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu

145 150 155 160

Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn Val Arg Glu Ala Glu Gly Arg

165 170 175

Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Ser Asp Leu Trp Val Val Val Phe

180 185 190

Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile

195 200 205

Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly

210 215 220

His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala

225 230 235 240

Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser

245 250 255

Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr

260 265 270

Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys

275 280 285

Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr

290 295 300

Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys

305 310 315 320

Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly His Ser Ser Val Thr Glu

325 330 335

Ser Glu Ser

<210> 260

<211> 359

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 260

Met Glu Pro Ile Ser Val Ser Ile Tyr Thr Ser Asp Asn Tyr Ser Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Glu Val Gly Ser Gly Asp Tyr Asp Ser Asn Lys Glu Pro Cys Phe Arg

20	25	30	35
----	----	----	----

Asp Glu Asn Val His Phe Asn Arg Ile Phe Leu Pro Thr Ile Tyr Phe

35	40	45
----	----	----

Ile Ile Phe Leu Thr Gly Ile Val Gly Asn Gly Leu Val Ile Leu Val

50	55	60	65
----	----	----	----

Met Gly Tyr Gln Lys Lys Leu Arg Ser Met Thr Asp Lys Tyr Arg Leu

65	70	75	80
----	----	----	----

His Leu Ser Val Ala Asp Leu Leu Phe Val Ile Thr Leu Pro Phe Trp

85	90	95	100
----	----	----	-----

Ala Val Asp Ala Met Ala Asp Trp Tyr Phe Gly Lys Phe Leu Cys Lys

100	105	110
-----	-----	-----

Ala Val His Ile Ile Tyr Thr Val Asn Leu Tyr Ser Ser Val Leu Ile

115	120	125
-----	-----	-----

Leu Ala Phe Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Asn Ser Gln Arg Pro Arg Lys Leu Leu Ala Glu Lys Ala Val Tyr Val

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Gly Val Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe

165	170	175
-----	-----	-----

Ala Asp Val Ser Gln Gly Asp Ile Ser Gln Gly Asp Asp Arg Tyr Ile

180	185	190
Cys Asp Arg Leu Tyr Pro Asp Ser Leu Trp Met Val Val Phe Gln Phe		
195	200	205
Gln His Ile Met Val Gly Leu Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser		
210	215	220
Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln		
225	230	235
Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe		
245	250	255
Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr Val Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile		
260	265	270
Leu Leu Gly Val Ile Lys Gln Gly Cys Asp Phe Glu Ser Ile Val His		
275	280	285
Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu		
290	295	300
Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Gly Ala Lys Phe Lys Ser Ser Ala		
305	310	315
Gln His Ala Leu Asn Ser Met Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu		
325	330	335
Ser Lys Gly Lys Arg Gly His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu		
340	345	350
Ser Ser Ser Phe His Ser Ser		
355		
<210> 261		
<211> 254		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof		
<400> 261		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly		
1	5	10
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 Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val		
130	135	140
Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr		
145	150	155
Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly		
165	170	175
Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr		
180	185	190
Ala Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys		
195	200	205
Asn Met Leu Tyr Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala		
210	215	220
Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr		
225	230	235
Tyr Asp Asn Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
245	250	240
<210> 262		
<211> 276		

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 262

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Leu Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Asn Asn Tyr Ala Met Glu Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu

180 185 190

Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val

195 200 205

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

210	215	220	
Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro			
225	230	235	240
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly			
245	250	255	
Ala Leu Arg Arg Phe Glu Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val			
260	265	270	
Thr Val Ser Ser			
275			
<210> 263			
<211> 265			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof			
<400> 263			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Thr 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	
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly			
115	120	125	

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

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

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 260 265
<210> 264
<211> 270
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof
<400> 264
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Thr 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
Ser Gly Ile Lys Ser Ser Gly Asp Ser Thr Arg Tyr Ala Gly Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
 130 135 140
 Gln Leu Met Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ser Leu
 145 150 155 160
 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Asn Asn Tyr Ala Met
 165 170 175
 Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala
 180 185 190
 Ile Thr Arg Ser Gly Val Arg Ser Gly Val Ser Ala Ile Tyr Gly Asp
 195 200 205
 Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
 210 215 220
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 225 230 235 240
 Thr Cys Ala Ala Ser Ala Ile Gly Ser Gly Ala Leu Arg Arg Phe Glu
 245 250 255
 Tyr Asp Tyr Ser Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 260 265 270
 <210> 265
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof
 <400> 265

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr 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

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Trp Phe Arg Lys Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys

180 185 190

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

195 200 205

Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Glu

210 215 220

Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln

225 230 235 240

Gln Tyr Gly Val Gly Gly Arg Val Val Cys Pro Gly Pro Tyr Glu Tyr

245 250 255

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 266

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 266

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Thr 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

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Tyr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Arg Val Ser Arg Thr Gly Leu Tyr Thr Tyr Asp Asn Arg

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Gly Arg Pro Leu Leu Gly Tyr Thr Ile

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Trp Ser Asp Gly Ala Asn Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

195 200 205

Arg Phe Thr Ile Ser Gly His Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser Leu Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

260

<210> 267

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Nanobody, Nanobody constructs or fragments thereof

<400> 267

Met Asn Ala Lys Val Val Val Val Leu Val Leu Val Leu Thr Ala Leu

1 5 10 15

Cys Leu Ser Asp Gly Lys Pro Val Ser Leu Ser Tyr Arg Cys Pro Cys

20 25 30

Arg Phe Phe Glu Ser His Val Ala Arg Ala Asn Val Lys His Leu Lys

35 40 45

Ile Leu Asn Thr Pro Asn Cys Ala Leu Gln Ile Val Ala Arg Leu Lys

50 55 60

Asn Asn Asn Arg Gln Val Cys Ile Asp Pro Lys Leu Lys Trp Ile Gln

65 70 75 80

Glu Tyr Leu Glu Lys Ala Leu Asn Lys Arg Phe Lys Met

85 90

<hr><div style= "color:gray;">THIS E-MAIL MESSAGE IS INTENDED ONLY FOR THE USE OF THE INDIVIDUAL OR ENTITY TO WHICH IT IS ADDRESSED AND MAY CONTAIN

INFORMATION THAT IS PRIVILEGED, CONFIDENTIAL AND EXEMPT FROM
DISCLOSURE.

If the reader of this E-mail message is not the intended recipient, you are hereby
notified that any dissemination, distribution or copying of this communication is strictly

prohibited. If you have received this communication in error, please notify us
immediately at ablynx@ablynx.com. Thank you for your co-operation.

"NANOBODY" and "NANOCLONE" are registered trademarks of Ablynx N.V.

</div><hr>