(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월24일
(11) 등록번호 10-2784383
(24) 등록일자 2025년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/00 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 7/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/00 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7022970
(22) 출원일자(국제) 2016년01월20일
심사청구일자 2021년01월20일
(85) 번역문제출일자 2017년08월17일
(65) 공개번호 10-2017-0108052
(43) 공개일자 2017년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/014132
(87) 국제공개번호 WO 2016/118629
국제공개일자 2016년07월28일
(30) 우선권주장
62/105,490 2015년01월20일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Jeannette Gerspach et al., 'Target-selective activation of a TNF prodrug by urokinase-type plasminogen activator (uPA) mediated proteolytic processing at the cell surface', Cancer Immunol Immunother,*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
싸이톰스 테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151
(72) 발명자
무어 스테판 제임스
미국 94506 캘리포니아주 댄빌 컨트리 미도우즈 레인 218
엔구옌 마가렛 티 루
미국 94118 캘리포니아주 샌프란시스코 6쓰 애비뉴 501 유닛 #1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 50 항 심사관 : 문영준

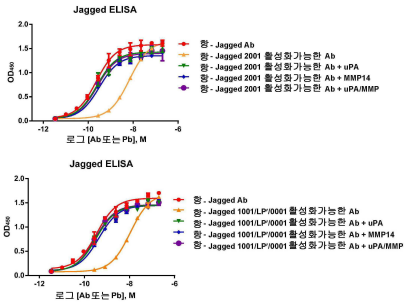
(54) 발명의 명칭 **매트릭스 메탈로프로테아제-절단가능하고 세린 프로테아제 절단가능한 기질 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 적어도 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 폴리펩티드, 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 CM1 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에

(뒷면에 계속)

대 표 도



대한 기질인 적어도 CM2를 포함하는 이 폴리펩티드를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 보다 더 큰 분자, 및 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 적응증들에서 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 CM1 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 CM2를 포함하는 이 폴리펩티드를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6817 (2017.08)
C07K 16/28 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2319/50 (2013.01)

(72) 발명자

호스테터 다니엘 알.

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 파크 블러바드 3909

바실제바 올가

미국 95104 캘리포니아주 쿠퍼티노 로드리게스 애비뉴 #디 20080

새게르트 제이슨 게리

미국 94403 캘리포니아주 산 마테오 로리 미도우즈 로드 231 아파트먼트 153

테레트 조나단 알렉산더

미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 메이플우드 로드 10678

웨스트 제임스 윌리엄

미국 94401 캘리포니아주 산 마테오 라우렐 애비뉴 724 아파트먼트 404

(30) 우선권주장

62/258,015 2015년11월20일 미국(US)
62/278,713 2016년01월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 CM1-CM2 기질을 포함하는 단리된 폴리펩티드로서, CM1-CM2 기질의 N-말단부터 C-말단까지의 배열이 CM1-CM2 또는 CM2-CM1이고, CM1-CM2 또는 CM2-CM1 기질은 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어지고, 적어도 하나의 MMP는 MMP14인 단리된 폴리펩티드.

청구항 2

표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 및 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 CM1-CM2 기질을 포함하는 단리된 폴리펩티드로서, CM1-CM2 기질의 N-말단부터 C-말단까지의 배열이 CM1-CM2 또는 CM2-CM1이고, CM1-CM2 또는 CM2-CM1 기질은 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어지고, 적어도 하나의 MMP는 MMP14인 단리된 폴리펩티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, SP가 uPA 또는 매트립타제인 단리된 폴리펩티드.

청구항 4

제2항에 있어서, MMP, SP, 또는 MMP 및 SP 둘 다가 조직에서 표적과 함께 위치하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 5

제2항에 있어서, 항원 결합 단편이 Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, 및 dAb로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 6

제2항에 있어서, AB가 CM1에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 7

제6항에 있어서, AB가 CM1에 직접적으로 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 8

제6항에 있어서, AB가 연결 펩티드를 통해 CM1에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 9

제2항에 있어서, AB가 CM2에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 10

제9항에 있어서, AB가 CM2에 직접적으로 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 11

제9항에 있어서, AB가 연결 펩티드를 통해 CM1에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 12

제2항에 있어서, 차폐 모이어티(MM)를 포함하고, a) 비절단된 상태의 단리된 폴리펩티드가 N-말단부터 C-말단까지 MM-CM1-CM2-AB 또는 AB-CM2-CM1-MM과 같은 구조적 배열을 포함하도록 MM이 CM1에 연결되거나, 또는 b) 비절단된 상태의 단리된 폴리펩티드가 N-말단부터 C-말단까지 MM-CM2-CM1-AB 또는 AB-CM1-CM2-MM과 같은 구조적 배열을 포함하도록 MM이 CM2에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서, MM이, 표적에의 결합에 대한 AB의 해리 상수보다 더 큰, AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, MM이 40개 이하 아미노산 길이의 폴리펩티드인 단리된 폴리펩티드.

청구항 15

제12항 또는 제13항에 있어서, 비절단된 상태의 단리된 폴리펩티드가 N-말단부터 C-말단까지 MM-CM1-CM2-AB 또는 AB-CM2-CM1-MM과 같은 구조적 배열을 포함하도록 MM이 CM1에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 16

제15항에 있어서, MM과 CM1 사이의 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 17

제15항에 있어서, CM2와 AB 사이의 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 18

제12항 또는 제13항에 있어서, 비절단된 상태의 단리된 폴리펩티드가 N-말단부터 C-말단까지 MM-CM2-CM1-AB 또는 AB-CM1-CM2-MM과 같은 구조적 배열을 포함하도록 MM이 CM2에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 19

제18항에 있어서, MM과 CM2 사이의 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 20

제18항에 있어서, CM1과 AB 사이의 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 21

제12항 또는 제13항에 있어서, 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 MM-LP1-CM1-CM2-LP2-AB, AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM, MM-LP1-CM2-CM1-LP2-AB, 또는 AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM과 같은 구조적 배열을 가진 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 22

제21항에 있어서, 2개의 연결 펩티드들이 서로 동일하지 않은 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 23

제21항에 있어서, LP1 및 LP2 각각이 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드인 단리된 폴리펩티드.

청구항 24

제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, MM의 아미노산 서열이 표적의 아미노산 서열과 상이하고 AB의 천연 결합 파트너의 아미노산 서열과 10% 이하 동일한 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 25

제12항 또는 제13항에 있어서, MM이 절단된 상태에서 표적에의 결합에 대해 AB를 방해하지 않거나 AB와 경쟁하

지 않는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 26

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 67을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 27

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 108을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 28

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 29

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 30

작용물질(agent)에 접합된, 제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 31

제30항에 있어서, 작용물질이 링커를 통해 AB에 접합되는 것인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 32

제31항에 있어서, 링커가 절단가능한 링커인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 33

제31항에 있어서, 링커가 절단불가능한 링커인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 34

제30항에 있어서, 작용물질이 독소인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 35

제30항에 있어서, 작용물질이 미세소관 억제제인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 36

제30항에 있어서, 작용물질이 핵산 손상제인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 37

제34항에 있어서, 작용물질이 돌라스타틴 또는 이의 유도체, 아우리스타틴 또는 이의 유도체, 메이탄시노이드 또는 이의 유도체, 듀오카마이신 또는 이의 유도체, 및 칼리키아미신 또는 이의 유도체로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 38

제37항에 있어서, 작용물질이 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 39

제37항에 있어서, 작용물질이 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 40

제37항에 있어서, 작용물질이 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 41

제37항에 있어서, 작용물질이 DM1 및 DM4로 구성된 군으로부터 선택된 메이탄시노이드인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 42

제30항에 있어서, 작용물질이 검출가능한 모이어티인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 43

제42항에 있어서, 검출가능한 모이어티가 진단제인 접합된 활성화가능한 항체.

청구항 44

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드 및 담체를 포함하는 암을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 추가 작용물질을 포함하는 약학 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 추가 작용물질이 치료제인 약학 조성물.

청구항 47

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 핵산 분자.

청구항 48

제47항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 49

제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드의 발현을 유발하는 조건 하에서 제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 포함하는 세포를 배양함으로써 항체 또는 활성화가능한 항체를 제조하는 방법.

청구항 50

활성화된 상태에서 표적에 결합하는 활성화가능한 항체를 제조하는 방법으로서,

(a) 제2항 및 제4항 내지 제13항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하는 단계; 및

(b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 2015년 1월 20일자로 출원된 미국 가출원 제62/105,490호, 2015년 11월 20일자로 출원된 미국 가출원 제62/258,015호, 및 2016년 1월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/278,713호(이들 각각의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입됨)의 이익을 주장한다.

[0003] **서열목록의 도입**

[0004] 2016년 1월 15일자로 생성되었고 크기가 456 KB인 텍스트 파일명 "CYTM037001WO_ST25"의 내용은 전체로서 본원에 참고로 도입된다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 일반적으로 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(metalloprotease)(MMP)에 대한 기질인 적어도 제1 절단가능한 모이어티(CM1), 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 폴리펩티드; 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 CM1 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에 대한 기질인 CM2를 포함하는 이 폴리펩티드를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 보다 더 큰 분자; 및 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 적응증들에서 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 CM1 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에 대한 기질인 CM2를 포함하는 이 폴리펩티드를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 프로테아제는 아미노산 잔기들 사이의 펩티드 결합을 절단함으로써 단백질을 분해하는 효소이다. 프로테아제는 모든 유기체들에서 천연적으로 존재하고 단순한 분해부터 고도로 조절되는 경로까지 다양한 생리학적 반응들에 관여한다. 일부 프로테아제들은 단백질 내의 특정 아미노산 서열의 존재를 기초로 특정 펩티드 결합을 절단하는 것으로 공지되어 있다.

[0008] 따라서, 프로테아제에 대한 신규 기질을 확인하고 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 적응증들에서 이 기질을 사용할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 적어도 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이 아미노산 서열은 본원에서 "CM1-CM2 기질"로서 총칭된다. 이 용어는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)의 배향 또는 다른 구조적 배열에 대한 임의의 요건을 의미하기 위한 것이 아니다. 따라서, 용어 "CM1-CM2 기질"은 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진 CM1-CM2 기질을 포괄한다: CM1-CM2 또는 CM2-CM1. 용어 "CM1-CM2 기질"은 CM1 서열의 적어도 일부가 CM2 서열의 적어도 일부와 중첩되어 있는 기질도 포괄한다.

[0010] 본원에 기재된 CM1-CM2 기질은 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 적응증들에 유용하다. 예를 들면, 이 CM1-CM2

기질은 차폐(masking) 모이어티(MM)의 커플링이 그의 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키도록 AB의 적어도 하나의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 MM을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체에 유용하다.

[0011] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 제1 CM(CM1) 및 제2 CM(CM2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1 기질 서열의 적어도 일부는 CM2 서열의 적어도 일부와 중첩된다. 일부 실시양태에서, CM1 기질 서열과 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 아미노산 잔기를 공통으로 공유한다. 일부 실시양태에서, CM1 기질 서열과 CM2 기질 서열은 적어도 2개의 아미노산 잔기를 공통으로 공유한다. 일부 실시양태에서, CM1 기질 서열과 CM2 기질 서열은 적어도 3개의 아미노산 잔기를 공통으로 공유한다. 일부 실시양태에서, CM1 기질 서열과 CM2 기질 서열은 3개 이상의 아미노산 잔기를 공통으로 공유한다.

[0012] 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 함께 작동가능하게 연결되어 있는 별개의 폴리펩티드이다.

[0013] 일부 실시양태에서, CM1 및 CM2는 함께 직접적으로 연결되어 있는 별개의 폴리펩티드이고, 즉 한 기질의 N-말단은 다른 기질 폴리펩티드의 C-말단에 직접적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, CM1의 N-말단은 CM2의 C-말단에 직접적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, CM2의 N-말단은 CM1의 C-말단에 직접적으로 연결된다.

[0014] 일부 실시양태에서, CM1과 CM2는 적어도 하나의 연결 모이어티를 통해 함께 작동가능하게 연결되어 있는 별개의 폴리펩티드이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 비절단된 상태의 활성화가능한 항체에서 제1 절단가능한 모이어티 CM1 및 제2 절단가능한 모이어티 CM2는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-MM, MM-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-MM.

[0016] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM)와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2과 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 차폐 모이어티(MM) 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, LP'는 GG이다. 일부 실시양태에서, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이다.

[0019] 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질이다. MMP의 예로는 MMP1; MMP2; MMP3; MMP7; MMP8; MMP9; MMP10; MMP11; MMP12; MMP13; MMP14; MMP15; MMP16; MMP17; MMP19; MMP20; MMP23; MMP24; MMP26; 및 MMP27이 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, CM1은 MMP2, MMP9, MMP14, MMP1, MMP3, MMP13, MMP17, MMP11 및/또는 MMP19에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP2에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 2개 이상의 MMP들에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 MMP2 및 MMP9에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 MMP2 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 3개 이상의 MMP들에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 MMP2, MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM1은 동일한 MMP에 대한 2개 이상의 기질들을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 2개 이상의 MMP2 기질들을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 2개 이상의 MMP9 기질들을

포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 적어도 2개 이상의 MMP14 기질들을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, CM1은 MMP에 대한 기질이고, 적어도 서열 ISSGLLSS(서열번호 20); QNQALRMA(서열번호 21); AQNLLGMV(서열번호 351); STFPFGMF(서열번호 352); PVGYTSSL(서열번호 353); DWLYWPGI(서열번호 354); MIAPVAYR(서열번호 355); RPSPMWAY(서열번호 356); WATPRPMR(서열번호 357); FRLLDWQW(서열번호 358); LKAAPRWA(서열번호 359); GPSHLVLT(서열번호 360); LPGGLSPW(서열번호 361); MGLFSEAG(서열번호 362); SPLPLRVP(서열번호 363); RMHLRSLG(서열번호 364); LAAPLGLL(서열번호 365); AVGLLAPP(서열번호 366); LLAPSHRA(서열번호 367); PAGLWLDP(서열번호 368); ISSGLSS(서열번호 369); ISSGL(서열번호 480); ISSGLLS(서열번호 481); ISSGLL(서열번호 482); 및/또는 VHMPLGFLGP(서열번호 411)를 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 ISSGLLSS(서열번호 20)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 QNQALRMA(서열번호 21)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 AQNLLGMV(서열번호 351)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 STFPFGMF(서열번호 352)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 PVGYTSSL(서열번호 353)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 DWLYWPGI(서열번호 354)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 MIAPVAYR(서열번호 355)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 RPSPMWAY(서열번호 356)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 WATPRPMR(서열번호 357)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 FRLLDWQW(서열번호 358)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 LKAAPRWA(서열번호 359)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 GPSHLVLT(서열번호 360)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 LPGGLSPW(서열번호 361)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 MGLFSEAG(서열번호 362)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 SPLPLRVP(서열번호 363)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 RMHLRSLG(서열번호 364)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 LAAPLGLL(서열번호 365)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 AVGLLAPP(서열번호 366)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 LLAPSHRA(서열번호 367)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 PAGLWLDP(서열번호 368)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 ISSGLSS(서열번호 369)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 VHMPLGFLGP(서열번호 411)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 ISSGL(서열번호 480)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 ISSGLLS(서열번호 481)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1은 아미노산 서열 ISSGLL(서열번호 482)을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, CM2는 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질이다. 일부 실시양태에서, SP는 u-타입 플라스미노겐 활성화제(uPA, 유로키나제(urokinase)로서도 지칭됨), 매트립타제(matriptase)(본원에서 MT-SP1 또는 MTSP1로서도 지칭됨), 및 이들의 조합물로부터 선택된다. 본원에 기재된 CM2를 절단하는 다른 SP의 예로는 비-한정적 예로써 활성화된 단백질 C; 카텝신(Cathepsin) A; 카텝신 G; 카이마제(Chymase); 응집 인자 프로테아제, 예를 들면, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa; 엘라스타제(Elastase); 그랜자임(Granzyme) B; 구아니디노벤조아타제(Guanidinobenzoatase); HtrA1; 인간 호중구 엘라스타제; 락토페린(Lactoferrin); 마랍신(Marapsin); NS3/4A; PACE4; 플라스민(Plasmin); PSA; tPA; 트롬빈(Thrombin); 트립타제(Tryptase); II형 경막 세린 프로테아제(TTSP), 예를 들면, DESC1, DPP-4, FAP, 헵신(Hepsin), 매트립타제-2, TMPRSS2, TMPRSS3 및/또는 TMPRSS4가 있다.

[0024] 예를 들면, 적합한 CM2는 적어도 하나의 세린 프로테아제에 의해 절단되고, 서열 TGRGPSWV(서열번호 370); SARGPSRW(서열번호 371); TARGPSFK(서열번호 372); LSGRSDNH(서열번호 18); GGWHTGRN(서열번호 373); HTGRSGAL(서열번호 374); PLTGRSGG(서열번호 375); AARGPAIH(서열번호 376); RGPAFNPM(서열번호 377); SSRGPAYL(서열번호 378); RGPATPIM(서열번호 379); RGPA(서열번호 380); LSGRSGNH(서열번호 412); TSTSGRSANPRG(서열번호 413); TSGRSANP(서열번호 414); SGRSANPRG(서열번호 468); VAGRSMRP(서열번호 415); LSGRSDDH(서열번호 547); LSGRSDIH(서열번호 548); LSGRSDQH(서열번호 549); LSGRSDTH(서열번호 550); LSGRSDYH(서열번호 551); LSGRSDNP(서열번호 552); LSGRSANP(서열번호 553); LSGRSANI(서열번호 554); 및/또는 LSGRSDNI(서열번호 71)를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 370)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SARGPSRW(서열번호 371)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSFK(서열번호 372)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 18)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 GGWHTGRN(서열번호 373)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 HTGRSGAL(서열번호 374)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 PLTGRSGG(서열번호 375)를 포함

한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 376)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPAFNPM(서열번호 377)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SSRGPAYL(서열번호 378)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPATPIM(서열번호 379)을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 RGPA(서열번호 380)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSGNH(서열번호 412)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG(서열번호 413)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 SGRSANPRG(서열번호 468)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 TSGRSANP(서열번호 414)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 VAGRSMRP(서열번호 415)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDDH(서열번호 547)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDIH(서열번호 548)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDQH(서열번호 549)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDTH(서열번호 550)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDYH(서열번호 551)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNP(서열번호 552)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSANP(서열번호 553)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSANI(서열번호 554)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNI(서열번호 71)를 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDNH(서열번호 1); ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH(서열번호 2); AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG(서열번호 3); TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP(서열번호 4); VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG(서열번호 5); TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP(서열번호 6); AVGLLAPPGGLSGRSDNH(서열번호 7); LSGRSDNHGGAVGLLAPP(서열번호 8); VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH(서열번호 9); LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP(서열번호 10); LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS(서열번호 11); LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS(서열번호 12); ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH(서열번호 13); LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA(서열번호 14); QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH(서열번호 15); LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA(서열번호 16); QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH(서열번호 17); ISSGLLSGRSGNH(서열번호 22); ISSGLLSGRSANPRG(서열번호 469); AVGLLAPPTSGRSANPRG(서열번호 470); AVGLLAPPSGRSANPRG(서열번호 471); ISSGLLSGRSDDH(서열번호 483); ISSGLLSGRSDIH(서열번호 484); ISSGLLSGRSDQH(서열번호 485); ISSGLLSGRSDTH(서열번호 486); ISSGLLSGRSDYH(서열번호 487); ISSGLLSGRSDNP(서열번호 488); ISSGLLSGRSANP(서열번호 489); ISSGLLSGRSANI(서열번호 490); AVGLLAPPGGLSGRSDDH(서열번호 515); AVGLLAPPGGLSGRSDIH(서열번호 516); AVGLLAPPGGLSGRSDQH(서열번호 517); AVGLLAPPGGLSGRSDTH(서열번호 518); AVGLLAPPGGLSGRSDYH(서열번호 519); AVGLLAPPGGLSGRSDNP(서열번호 520); AVGLLAPPGGLSGRSANP(서열번호 521); AVGLLAPPGGLSGRSANI(서열번호 522); ISSGLLSGRSDNI(서열번호 555); 및/또는 AVGLLAPPGGLSGRSDNI(서열번호 557)를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDNH(서열번호 1)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH(서열번호 2)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG(서열번호 3)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP(서열번호 4)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG(서열번호 5)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP(서열번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDNH(서열번호 7)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSDNHGGAVGLLAPP(서열번호 8)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH(서열번호 9)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP(서열번호 10)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS(서열번호 11)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS(서열번호 12)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH(서열번호 13)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA(서열번호 14)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH(서열번호 15)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA(서열번호 16)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH(서열번호 17)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSGNH(서열번호 22)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSANPRG(서열번호 469)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPTSGRSANPRG(서열번호 470)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPSGRSANPRG(서열번호 471)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDDH(서열번호 483)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDIH(서열번호 484)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDQH(서열번호 485)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDTH(서열번

호 486)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDYH(서열번호 487)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDNP(서열번호 488)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSANP(서열번호 489)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSANI(서열번호 490)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDDH(서열번호 515)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDIH(서열번호 516)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDQH(서열번호 517)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDTH(서열번호 518)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDYH(서열번호 519)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDNP(서열번호 520)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSANP(서열번호 521)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSANI(서열번호 522)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 ISSGLLSGRSDNI(서열번호 555)를 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열 AVGLLAPPGGLSGRSDNI(서열번호 557)를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, 비절단된 상태의 활성화가능한 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-MM, MM-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-MM.

[0029] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 비절단된 상태의 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB, AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM, MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB, 또는 AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 상기 2개의 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0030] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM)와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 차폐 모이어티(MM) 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, LP'는 GG이다. 일부 실시양태에서, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이다.

[0033] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 381) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 382)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수이다.

[0034] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 383), GGSGG(서열번호 384), GSGSG(서열번호 385), GSGGG(서열번호 386), GGGSG(서열번호 387) 및 GSSSG(서열번호 388)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0035] 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGGSGGSG(서열번호 389), GSSGGSGGSGG(서열번호 390), GSSGGSGGSGGS(서열번호 391), GSSGGSGGSGGSGGGS(서열번호 392), GSSGGSGGSG(서열번호 393), 또는 GSSGGSGGSGS(서열번호 394)를 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGS(서열번호 395), GSSGT(서열번호 396) 또는 GSSG(서열번호 397)를 포함한다.

[0037] 일부 실시양태에서, AB는 표적에의 결합에 대한 약 100 nM 이하의 해리 상수를 가진다.

[0038] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함한다. 일부 실시양태에서, AB는 전장 항체이다. 일부 실시양태에서, AB는 면역학적 활성 단편이다. 일부 실시양태에서, AB는 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, AB는 단일클론 항체, 도메인 항체, 단일 쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 실시양태에서, 이러한 AB는 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화된 또는 전체 인간 단일클론 항체이다.

[0039] 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제는 조직에서 표적과 함께 위치하고, MMP 프로테아제는 항체가 프로테아제에 노출될 때 항체의 CM1을 절단한다. 일부 실시양태에서, SP 프로테아제는 조직에서 표적과 함께 위치하고, SP 프로테아제는 항체가 프로테아제에 노출될 때 항체의 CM2 기질을 절단한다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제 및/또는 SP 프로테아제는 조직에서 표적과 함께 위치하고, MMP 프로테아제 및/또는 SP 프로테아제는 항체가 프로테아제에 노출될 때 항체의 CM1-CM2 기질을 절단한다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제 및 SP 프로테아제는 조직에서 표적과 함께 위치하고, MMP 프로테아제 및 SP 프로테아제 중 적어도 하나는 항체가 프로테아제에 노출될 때 항체의 CM1-CM2 기질을 절단한다.

[0040] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열 및 CM2 기질 서열 각각은 독립적으로 최대 15개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.

[0041] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 폴리펩티드 서열, 예를 들면, 임의의 동물 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 포유동물 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 폴리펩티드 서열, 예를 들면, 임의의 동물 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 포유동물 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM1 기질 서열은 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이고, 동일한 MMP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 폴리펩티드 서열, 예를 들면, 임의의 동물 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 포유동물 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 실질적으로 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 폴리펩티드 서열, 예를 들면, 임의의 동물 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 포유동물 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질의 CM2 기질 서열은 적어도 하나의 SP에 대한 기질이고, 동일한 SP 프로테아제에 의해 천연적으로 절단되는 임의의 인간 폴리펩티드 서열과 90% 이상 동일하지 않은 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM 기질뿐만 아니라, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 및 AB의 항원 또는 에피토프 결합 도메인이 그의 표적에 결합하는 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM)도 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 본원에 개시된 항-Jagged 항체의 아미노산 서열을 포함하는 항-Jagged 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 서열번호 162 또는 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열번호 67 또는 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 가진 항체를 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, CM1-CM2는 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 67의 중쇄 아미노산 서열을 가진 활성화가능한 항체에 포함된다.

[0046] 일부 실시양태에서, CM1-CM2는 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 163의 중쇄 아미노산 서열을 가진 활성화가능한 항체에 포함된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 본원에 개시된 항-EGFR 항체의 아미노산 서열을 포함하는 항-EGFR 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열번호 108, 서열번호 109 또는 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 가진 항체를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, CM1-CM2는 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 108의 중쇄 아미노산 서열을 가진 활성화가능한 항체에 포함된다.

[0049] 일부 실시양태에서, CM1-CM2는 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 109의 중쇄 아미노산 서열을 가진 활성화가능한 항체에 포함된다.

[0050] 일부 실시양태에서, CM1-CM2는 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 110의 중쇄 아미노산 서열을 가진 활성화가능한 항체에 포함된다.

[0051] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 적어도 하나의 추가 프로테아제에 대한 기질이기도 하다.

[0052] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 프로테아제는 CM1을 절단하는 MMP 프로테아제와 상이한 MMP 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 프로테아제는 MMP1; MMP2; MMP3; MMP7; MMP8; MMP9; MMP10; MMP11; MMP12; MMP13; MMP14; MMP15; MMP16; MMP17; MMP19; MMP20; MMP23; MMP24; MMP26; 및 MMP27로 구성된 군으로부터 선택된 MMP 프로테아제이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 프로테아제는 CM2를 절단하는 SP 프로테아제와 상이한 SP 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 SP 프로테아제는 uPA; 매트립타제; 활성화된 단백질 C; 카텝신 A; 카텝신 G; 카이마제; 응집 인자 프로테아제, 예를 들면, FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa; 엘라스타제; 그랜자임 B; 구아니디노벤조아타제; HtrA1; 인간 호중구 엘라스타제; 락토페린; 마랍신; NS3/4A; PACE4; 플라스민; PSA; tPA; 트롬빈; 트립타제; II형 경막 세린 프로테아제(TTSP), 예를 들면, DESC1, DPP-4, FAP, 헵신, 매트립타제-2, TMPRSS2, TMPRSS3 및 TMPRSS4로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 프로테아제는 표 6에 제시된 프로테아제들로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0055] [표 6]

예시적인 프로테아제 및/또는 효소

ADAMS, ADAMTS, 예를 들면,	카스파제, 예를 들면,	시스테인 프로테이나제, 예를 들면,
ADAM8	카스파제 1	크루지파인(Cruzipain)
ADAM9	카스파제 2	레구마인(Legumain)
ADAM10	카스파제 3	오투바인(Otubain)-2
ADAM12	카스파제 4	
ADAM15	카스파제 5	KLK, 예를 들면,
ADAM17/TACE	카스파제 6	KLK4
ADAMDEC1	카스파제 7	KLK5
ADAMTS1	카스파제 8	KLK6
ADAMTS4	카스파제 9	KLK7
ADAMTS5	카스파제 10	KLK8
	카스파제 14	KLK10
아스파르테이트 프로테아제, 예를 들면,		KLK11
BACE	시스테인 카텝신, 예를 들면,	KLK13
레닌	카텝신 B	KLK14
	카텝신 C	
아스파르트산 카텝신, 예를 들면,	카텝신 K	메탈로프로테이나제, 예를 들면,
카텝신 D	카텝신 L	메프린(Meprin)
카텝신 E	카텝신 S	네프릴라이신(Neprilysin)
	카텝신 V/L2	PSMA
	카텝신 X/Z/P	BMP-1

[0056]

[0057] 본 개시는 적어도 제1 CM1 및 제2 CM2를 포함하고 물질(작용물질(agent))에 접합되어 있는 항체도 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1 CM1 및 제2 CM2는 각각 15개 이하 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진 접합된 활성화가능한 항체이다: MM-CM1-CM2-AB-물질, 물질-AB-CM2-CM1-MM, MM-CM2-CM1-AB-물질, 또는 물질-AB-CM1-CM2-MM. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진 접합된 활성화가능한 항체이다: 물질-MM-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-MM-물질, 물질-MM-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-MM-물질. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진 접합된 활성화가능한 항체이다: 물질-MM-CM1-CM2-AB-물질, 물질-AB-CM2-CM1-MM-물질, 물질-MM-CM2-CM1-AB-물질, 또는 물질-AB-CM1-CM2-MM-물질.

[0058] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체이고, 비절단된 상태의 상기 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB-물질, 물질-AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM, MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB-물질, 또는 물질-AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 상기 2개의 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0059] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체이고, 비절단된 상태의 상기 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: 물질-MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB, AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM-물질, 물질-MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB, 또는 AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM-물질. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 상기 2개의 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0060] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체이고, 비절단된 상태의 상기 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: 물질-MM1-LP1-CM1-CM2-LP2-AB-물질, 물질-AB-LP2-CM2-CM1-LP1-MM-물질, 물질-MM1-LP1-CM2-CM1-LP2-AB-물질, 또는 물질-AB-LP2-CM1-CM2-LP1-MM-물질. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 각각은 약 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 상기 2개의 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0061] 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM)와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시

양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 AB 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM2와 차폐 모이어티(MM) 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP") 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP') 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 활성화가능한 항체는 AB와 CM1 사이의 연결 펩티드(LP"), CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP'), 및 CM2와 MM 사이의 연결 펩티드(LP"')를 포함한다.

[0063] 일부 실시양태에서, LP'는 GG이다. 일부 실시양태에서, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이다.

[0064] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 381) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 382)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수이다.

[0065] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 383), GGSGG(서열번호 384), GSGSG(서열번호 385), GSGGG(서열번호 386), GGGSG(서열번호 387) 및 GSSSG(서열번호 388)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 일부 실시양태에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGGSGGSG(서열번호 389), GSSGGSGGSGG(서열번호 390), GSSGGSGGSGGS(서열번호 391), GSSGGSGGSGGSGGGS(서열번호 392), GSSGGSGGSG(서열번호 393), 또는 GSSGGSGGSGS(서열번호 394)를 포함한다.

[0067] 일부 실시양태에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGGS(서열번호 395), GSSGT(서열번호 396) 또는 GSSG(서열번호 397)를 포함한다.

[0068] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 항체에 연결되거나 다른 방식으로 부착된다. 예를 들면, CM1-CM2가 MMP 및/또는 SP에 노출될 때 절단되도록, CM1-CM2는 하나 이상의 물질을 소정의 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)에 연결하는 데 사용되고, 상기 물질은 AB로부터 방출된다. 예시적인 표적은 표 1에 제시된 표적들을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 예시적인 AB는 표 2에 제시된 항체들을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0069] 일부 실시양태에서, AB는 표적에의 결합에 대한 약 100 nM 이하의 해리 상수를 가진다.

[0070] 일부 실시양태에서, 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단일 쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화된 또는 전체 인간 단일클론 항체이다.

[0071] 일부 실시양태에서, MM은 표적에 대한 AB의 해리 상수보다 더 크지 않은, AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진다.

[0072] 일부 실시양태에서, MM은 절단된 상태에서 표적에의 결합에 대해 AB를 방해하지 않거나 AB와 경쟁하지 않는다.

[0073] 일부 실시양태에서, MM은 약 2개 내지 40개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 예를 들면, MM은 최대 약 40개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.

[0074] 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너의 폴리펩티드 서열과 상이하다. 일부 실시양태에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서,

MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 40%, 30%, 25%, 20%, 15 또는 10% 이하 동일하다.

[0075] 일부 실시양태에서, AB 또는 활성화가능한 항체의 AB에 접합된 물질은 치료제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 항신생물성 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 독소 또는 이의 단편이다. 본원에서 사용될 때, 독소의 단편은 독성 활성을 보유하는 단편이다. 일부 실시양태에서, 물질은 절단가능한 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 적어도 하나의 CM1-CM2 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 절단불가능한 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 3에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 물질은 소염제이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 검출가능한 모이어티도 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광 표지, 발색단, 염료, 하나 이상의 금속 이온 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 영상화제는 방사성동위원소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 산화철을 포함한다. 일부 실시양태에서, 효소는 호스라디쉬 퍼록시다제, 알칼리성 포스파타제 또는 β-갈락토시다제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형광 표지는 황색 형광 단백질(YFP), 시안 형광 단백질(CFP), 녹색 형광 단백질(GFP), 변경된 적색 형광 단백질(mRFP), 적색 형광 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발광 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 알렉사 플루오르(Alexa Fluor)® 표지, 예컨대, 알렉사 플루오르® 680 또는 알렉사 플루오르® 750을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 하나 이상의 햅텐을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 항체 및/또는 AB는 하나 이상의 디설파이드 결합을 천연적으로 함유한다. 일부 실시양태에서, AB는 하나 이상의 디설파이드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 단일특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 본원에서 다중특이적 항체 및/또는 접합된 다중특이적 항체로서 지칭되는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 항체 및/또는 접합된 다중특이적 항체는 이중특이적 또는 삼작용성 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 전구-이중특이적 T 세포 유인제(Engager)(전구-BITE) 분자의 일부로서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 전구-키메라 항원 수용체(전구-CAR) 변경된 T 세포 또는 다른 조작된 수용체 또는 다른 면역 이펙터 세포, 예컨대, CAR 변경된 NK 세포의 일부로서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 전구-키메라 항원 수용체(CAR) 변경된 T 세포의 일부로서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 전구-키메라 항원 수용체(CAR) 변경된 NK 세포의 일부로서 제형화된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 단일특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 본원에서 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체로서 지칭되는 다중특이적 항체이다. 본원에서 사용될 때, 달리 언급되어 있지 않은 한, 용어, 예컨대, "활성화가능한 항체" 및 이의 모든 문법적 어미변화는 활성화가능한 항체가 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체인 실시양태들을 포괄하기 위한 것이나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에서 사용될 때, 달리 언급되어 있지 않은 한, 용어, 예컨대, "접합된 활성화가능한 항체" 및 이의 모든 문법적 어미변화는 접합된 활성화가능한 항체가 본 개시의 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체인 실시양태들을 포괄하기 위한 것이나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 이중특이적 또는 삼작용성 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 전구-이중특이적 T 세포 유인제(전구-BITE) 분자의 일부로서 제형화된다.

일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 전구-키메라 항원 수용체(전구-CAR) 변경된 T 세포 또는 다른 조작된 수용체의 일부로서 제형화된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 항체 접합체, 활성화가능한 항체, 접합된 활성화가능한 항체, 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 하나 이상의 추가 물질 또는 추가 물질들의 조합물과 함께 사용된다. 적합한 추가 물질은 의도된 적용, 예를 들면, 암을 위한 현재의 약학 및/또는 수술 요법을 포함한다. 예를 들면, 활성화가능한 항체, 접합된 활성화가능한 항체, 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체는 추가 화학요법제 또는 항-신생물성 물질과 함께 사용될 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체이다. 본원에 제공된 다중특이적 활성화가능한 항체는 2개 이상의 상이한 항원들 또는 에피토프들을 인식하고 차폐 모이어티(MM)의 커플링이 그의 표적에 결합하는 항원 또는 에피토프 결합 도메인의 능력을 감소시키도록 다중특이적 항체의 적어도 하나의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 MM을 포함하는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, MM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 CM1-CM2 기질을 통해 다중특이적 항체의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 커플링된다. 본원에 제공된 활성화가능한 다중특이적 항체는 순환계에서 안정하고, 의도된 치료 및/또는 진단 부위에서 활성화되되, 정상, 즉 건강한 조직에서 활성화되지 않고, 활성화되었을 때 상응하는 비변경된 다중특이적 항체에 적어도 필적할만한 표적에의 결합을 나타낸다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 398)를 포함하는 VH CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 SIDPEGRQTYYADSVKG(서열번호 399)를 포함하는 VH CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 400)를 포함하는 VH CDR3 서열, 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 401)를 포함하는 VL CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 402)를 포함하는 VL CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 403)을 포함하는 VL CDR3 서열, 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 398)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR1 서열; 아미노산 서열 SIDPEGRQTYYADSVKG(서열번호 399)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR2 서열; 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 400)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 401)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR1 서열; 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 402)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을

포함하는 VL CDR2 서열; 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 403)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 398)를 포함하고; VH CDR2 서열은 적어도 아미노산 서열 SIDPEGRQTYYADSVKG(서열번호 399)를 포함하고; VH CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 400)를 포함하고; VL CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 401)를 포함하고; VL CDR2 서열은 적어도 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 402)를 포함하고; VL CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 403)을 포함한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열은 아미노산 서열 SYAMS(서열번호 398)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR2 서열은 아미노산 서열 SIDPEGRQTYYADSVKG(서열번호 399)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR3 서열은 아미노산 서열 DIGGRSAFDY(서열번호 400)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR1 서열은 아미노산 서열 RASQSISSY(서열번호 401)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR2 서열은 아미노산 서열 AASSLQS(서열번호 402)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR3 서열은 아미노산 서열 QQTVVAPPL(서열번호 403)과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 404)를 포함하는 VH CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 VIWSGGNTDYNTPFTS(서열번호 405)를 포함하는 VH CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 ALTYYDYEFAY(서열번호 406)를 포함하는 VH CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 적어도 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 407)를 포함하는 VL CDR1 서열; 적어도 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 408)를 포함하는 VL CDR2 서열; 적어도 아미노산 서열 QQNNNWPTT(서열번호 409)를 포함하는 VL CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열 및 VH CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 404)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR1 서열; 아미노산 서열 VIWSGGNTDYNTPFTS(서열번호 405)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR2 서열; 아미노산 서열 ALTYYDYEFAY(서열번호 406)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VH CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를

포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열 중 적어도 하나는 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 407)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR1 서열; 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 408)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR2 서열; 아미노산 서열 QQNNNWPTT(서열번호 409)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는 VL CDR3 서열; 및 이들의 조합물로부터 선택된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 404)를 포함하고; VH CD2 서열은 적어도 아미노산 서열 VIWSGGNTDYNTPFTS(서열번호 405)를 포함하고; VH CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 ALTYYDYEFAY(서열번호 406)를 포함하고; VL CDR1 서열은 적어도 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 407)를 포함하고; VL CDR2 서열은 적어도 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 408)를 포함하고; VL CDR3 서열은 적어도 아미노산 서열 QQNNNWPTT(서열번호 409)를 포함한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하고 VH CDR1 서열, VH CDR2 서열, VH CDR3 서열, VL CDR1 서열, VL CDR2 서열 및 VL CDR3 서열의 조합물을 함유하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 VH CDR1 서열은 아미노산 서열 NYGVH(서열번호 404)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR2 서열은 아미노산 서열 VIWSGGNTDYNTPFTS(서열번호 405)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VH CDR3 서열은 아미노산 서열 ALTYYDYEFAY(서열번호 406)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR1 서열은 아미노산 서열 RASQSIGTNIH(서열번호 407)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR2 서열은 아미노산 서열 KYASESIS(서열번호 408)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하고; VL CDR3 서열은 아미노산 서열 QQNNNWPTT(서열번호 409)와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 본원에 개시된 항-Jagged 항체의 아미노산 서열을 포함하는 항-Jagged 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 서열번호 162 또는 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열번호 67 또는 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 가진 항체를 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 67의 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 본원에 개시된 항-EGFR 항체의 아미노산 서열을 포함하는 항-EGFR 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한

항체는 서열번호 1 내지 17, 22, 469 내지 471, 483 내지 490, 515 내지 522, 555 및 557로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 CM1-CM2 기질, 및 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열번호 108, 서열번호 109 또는 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 가진 항체를 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 108의 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 67의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 420, 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 439, 477, 479, 507 내지 514, 539 내지 546, 561 및 562로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 적어도 서열번호 108의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 중쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 449, 451, 453, 455, 457, 459, 461, 463, 465, 467, 472, 474, 499 내지 506, 531 내지 538, 559 및 560으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB에 접합된 물질도 포함한다. 일부 실시양태에서, 물질은 치료제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 항신생물성 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 물질은 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 적어도 하나의 CM1-CM2 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 3에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 물질은 소염제이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 모이어티도 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 접합된 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광 표지, 발색단, 염료, 하나 이상의 금속 이온 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 영상화제는 방사성동위원소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 산화철을 포함한다. 일부 실시양태에서, 효소는 호스라디쉬 퍼록시다제, 알칼리성 포스파타제 또는 β-갈락토시다제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형광 표지는 황색 형광 단백질(YFP), 시안 형광 단백질(CFP), 녹색 형광 단백질(GFP), 변경된 적색 형광 단백질(mRFP), 적색 형광 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 발광 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표지는 알렉사 플루오르® 표지, 예컨대, 알렉사 플루오르® 680 또는 알렉사 플루오르® 750을 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 하나 이상의 햅텐을 포함한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 신호 펩티드도 포함한다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 신호 펩티드의 부재 하에서 활성화가능

한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접적으로 연결된다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 N-말단부터 C-말단까지 스페이서-MM-CM1-CM2 기질-AB의 구조적 배열로 활성화가능한 항체의 MM에 직접적으로 연결된다. 활성화가능한 항체의 MM의 N-말단에 직접적으로 연결된 스페이서의 일례는 QGQSGQ(서열번호 410), GQSGQ(서열번호 416), QSGQ(서열번호 417), SGQ(서열번호 418), GQ 및 Q로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 QGQSGQ(서열번호 410)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 GQSGQ(서열번호 416)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 QSGQ(서열번호 417)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 SGQ(서열번호 418)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 GQ를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 Q를 포함한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 AB는 천연적으로 하나 이상의 디설파이드 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, AB는 하나 이상의 디설파이드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체의 혈청 반감기보다 더 길고; 예를 들면, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체의 pK보다 더 길다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체의 혈청 반감기와 유사한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 15일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 12일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 11일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 10일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 9일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 8일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 7일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 6일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 5일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 4일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 3일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 2일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 24시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 20시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 18시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 16시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 14시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 12시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 10시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 8시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 6시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 4시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 3시간이다.

[0109] 본 개시는 소정의 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법도 제공하고, 이때 AB는 그의 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM)에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 MMP 및 적어도 하나의 SP에 대한 기질인 CM1-CM2 기질을 추가로 포함한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체의 활성(예를 들면, 차폐, 활성화 또는 결합 활성)을 손상시키지 않으면서 하나 이상의 물질이 AB 내의 하나 이상의 시스테인 잔기에 부착될 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 MM 내의 하나 이상의 디설파이드 결합을 감소시키지 않거나 다른 방식으로 방해하지 않으면서 하나 이상의 물질이 AB 내의 하나 이상의 시스테인 잔기에 부착될 수 있게 한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 예를 들면, 일부 실시양태에서 활성화가능한 항체의 MM에 접합되는 임의의 물질(들) 없이 하나 이상의 물질, 예를 들면, 다양한 치료제들, 진단제들 및/또는 예방제들 중 임의의 치료제, 진단제 및/또는 예방제에 접합되는 활성화가능한 항체를 생성한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 MM이 비절단된 상태에서 활성화가능한 항체의 AB를 효과적 및 효율적으로 차폐하는 능력을 보유하는 접합된 활성화가능한 항체를 생성한다. 본원에 제공된 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체가 CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 MMP의 존재 하에서 여전히 활성화되는, 즉 절단되는 접합된 활성화가능한 항체를 생성한다.

[0110] 활성화가능한 항체는 물질에 대한 적어도 하나의 접합점을 갖지만, 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 모든 가

능한 접합점들보다 더 적은 접합점들이 물질에의 접합을 위해 이용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 접합점은 디설파이드 결합에 관여하는 황 원자이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 접합점은 쇄간 디설파이드 결합에 관여하는 황 원자이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 접합점은 쇄간 디설파이드 결합에 관여하는 황 원자이나, 쇄내 디설파이드 결합에 관여하는 황 원자가 아니다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 접합점은 항원자를 함유하는 시스테인 또는 다른 아미노산 잔기의 황 원자이다. 이러한 잔기는 항체 구조에 천연적으로 존재할 수 있으나, 부위-지정된 돌연변이유발, 화학적 전환 또는 비-천연 아미노산의 잘못-도입에 의해 항체 내로 도입될 수 있다.

[0111] AB에서 하나 이상의 쇄간 디설파이드 결합을 갖고 MM에서 하나 이상의 쇄내 디설파이드 결합을 가진 활성화가능한 항체의 접합체를 제조하는 방법도 제공되고, 유리 티올과 반응하는 약물이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 활성화가능한 항체의 쇄간 디설파이드 결합을 환원제, 예를 들면, TCEP로 부분적으로 환원시키는 단계; 및 유리 티올과 반응하는 약물을 부분적으로 환원된 활성화가능한 항체에 접합시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용될 때, 용어 부분적 환원은 활성화가능한 항체가 환원제와 접촉되고 모든 디설파이드 결합보다 더 적은 디설파이드 결합들, 예를 들면, 모든 가능한 접합 부위들보다 더 적은 접합 부위들이 환원되는 상황을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 모든 가능한 접합 부위들 중 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 미만의 접합 부위들이 환원된다.

[0112] 일부 실시양태에서, 물질, 예를 들면, 약물을 환원시키고 활성화가능한 항체에 접합시켜 물질의 배치에서 선택성을 야기하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 활성화가능한 항체의 차폐 모이어티 또는 다른 비-AB 부분 내의 임의의 접합 부위가 환원되지 않도록 활성화가능한 항체를 환원제로 부분적으로 환원시키는 단계, 및 상기 물질을 AB의 쇄간 티올에 접합시키는 단계를 포함한다. 접합 부위(들)는 물질의 원하는 배치를 허용하여 접합이 원하는 부위에서 일어나도록 선택된다. 환원제는 예를 들면, TCEP이다. 환원 반응 조건, 예를 들면, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비, 항온처리 기간, 항온처리 동안 온도, 환원 반응 용액의 pH 등은 MM이 비절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB를 효과적 및 효율적으로 차폐하는 능력을 보유하는 접합된 활성화가능한 항체를 생성하는 조건을 확인함으로써 결정된다. 환원제 대 활성화가능한 항체의 비는 활성화가능한 항체에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비는 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5의 범위 내에 있을 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 5:1 내지 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 5:1 내지 1.5:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 4:1 내지 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 4:1 내지 1.5:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 8:1 내지 약 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 2.5:1 내지 1:1의 범위 내에 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 AB에서 쇄간 디설파이드 결합을 환원시키고 물질, 예를 들면, 티올 함유 물질, 예컨대, 약물을 생성된 쇄간 티올에 접합시켜 AB 상에서 물질(들)을 선택적으로 위치시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 AB를 환원제로 부분적으로 환원시켜 활성화가능한 항체에서 모든 가능한 쇄간 티올들을 형성시키지 않으면서 적어도 2개의 쇄간 티올들을 형성하는 단계; 및 상기 물질을 부분적으로 환원된 AB의 쇄간 티올에 접합시키는 단계를 포함한다. 예를 들면, 활성화가능한 항체의 AB는 환원제:활성화가능한 항체의 원하는 비에서 약 37℃에서 약 1시간 동안 부분적으로 환원된다. 일부 실시양태에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비는 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5의 범위 내에 있을 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 5:1 내지 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 5:1 내지 1.5:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 4:1 내지 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 4:1 내지 1.5:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 8:1 내지 약 1:1의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 상기 비는 약 2.5:1 내지 1:1의 범위 내에 있다.

[0114] 티올 함유 시약은 예를 들면, 시스테인 또는 N-아세틸 시스테인일 수 있다. 환원제는 예를 들면, TCEP일 수 있다. 일부 실시양태에서, 환원된 활성화가능한 항체는 예를 들면, 컬럼 크로마토그래피, 투석 또는 정용여과를

이용함으로써 접합 전에 정제될 수 있다. 일부 실시양태에서, 환원된 항체는 부분적 환원 후 및 접합 전에 정제되지 않는다.

[0115] 본 개시는 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 쇄간 디설파이드 결합이 활성화가능한 항체의 임의의 쇄내 디설파이드 결합을 방해하지 않으면서 환원제로 환원되어 있는 부분적으로 환원된 활성화가능한 항체도 제공하고, 이때 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 비절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB와 표적의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 CM1-CM2 기질을 포함하고, 이때 CM1-CM2 기질은 적어도 하나의 MMP 및 하나의 SP에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, MM은 CM1-CM2 기질을 통해 AB에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 하나 이상의 쇄내 디설파이드 결합(들)은 환원제에 의해 방해받지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 내의 MM의 하나 이상의 쇄내 디설파이드 결합(들)은 환원제에 의해 방해받지 않는다. 일부 실시양태에서, 비절단된 상태의 활성화가능한 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM. 일부 실시양태에서, 환원제는 TCEP이다.

[0116] 본 개시는 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 쇄간 디설파이드 결합이 활성화가능한 항체의 활성 및/또는 효능을 방해하지 않거나 다른 방식으로 손상시키지 않으면서 환원제에 의해 환원되어 있는, 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체들을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 부분적으로 환원된 활성화가능한 항체도 제공하고, 이때 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 비절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB와 표적의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 CM1-CM2 기질을 포함하고, CM1-CM2 기질은 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이다. 활성화가능한 항체의 활성 및/또는 효능은 비-한정적 예로써 차폐 활성, 활성화가능한 항체의 활성화, 및/또는 활성화된 활성화가능한 항체의 결합 활성이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 하나 이상의 쇄내 디설파이드 결합(들)은 환원제에 의해 방해받지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 내의 MM의 하나 이상의 쇄내 디설파이드 결합(들)은 환원제에 의해 방해받지 않는다. 일부 실시양태에서, 비절단된 상태의 활성화가능한 항체는 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM. 일부 실시양태에서, 환원제는 TCEP이다.

[0117] 본 개시는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD) 적재물에 연결된 활성화가능한 항체를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체도 제공하고, 이때 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 비절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB와 표적의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 CM1-CM2 기질을 포함하고, 이때 CM1-CM2 기질은 적어도 하나의 MMP 프로테아제 및 적어도 하나의 SP 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이다.

[0118] 일부 실시양태에서, MMAD-접합된 활성화가능한 항체는 물질을 AB에 부착시키는 여러 방법들 중 임의의 방법을 이용함으로써 접합될 수 있다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에의 부착, (b) AB의 설프하이드릴 기에의 부착, (c) AB의 아미노 기에의 부착, 또는 (d) AB의 카복실레이트 기에의 부착.

[0119] 일부 실시양태에서, MMAD 적재물은 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 적재물은 링커를 통해 AB의 시스테인에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 적재물은 링커를 통해 AB의 라이신에 접합된다. 일부 실시양태에서, MMAD 적재물은 링커를 통해 AB의 또 다른 잔기, 예컨대, 본원에 개시된 잔기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 티올 함유 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단불가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 표 5 및 6에 제시된 링커들로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체와 MMAD 적재물은 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체와 MMAD 적재물은 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체와 MMAD 적재물은 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체와 MMAD 적재물은 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 실시양태에서, MMAD 적재물은 본원에 개시된 부분적 환원 및 접합 기술을 이용함으로써 AB에 접합된다.

[0120] 본 개시는 본원에 제시된 CM1-CM2 기질 서열들 중 하나 이상의 CM1-CM2 기질 서열을 포함하는 폴리펩티드 및 다른 보다 더 큰 분자도 제공한다. 비-한정적 예로써, 본원에 제시된 CM1-CM2 기질 서열들은 프로드러그 조성물 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 본원에 제시된 이 CM1-CM2 기질 서열들은 프로브 및 다른 검출제 및 이들의 사용 방법에도 유용하다. 예를 들면, 본원에 제시된 CM1-CM2 기질 서열들은 검출제, 예컨대, 영상화제 및/또는 다른 진단제를 생성하기 위해 플루오르 및 다른 소광제와 함께 사용될 수 있다. 당분야에서 통상의 기술을 가진

자는 본원에 제공된 CM1-CM2 기질 서열들이 적어도 하나의 MMP 및 적어도 하나의 SP에 의해 절단될 수 있는 기질을 사용할 분야에서 임의의 조성물 및/또는 방법에서 유용할 것이라는 것을 인식할 것이다.

[0121] 본 개시는 본원에 기재된 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자뿐만 아니라, 이 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터도 제공한다. 본 개시는 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 이러한 벡터를 포함하는 세포를 배양함으로써 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0122] 본 개시는 (a) 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하고; (b) 항체를 회수하고; (c) 회수된 항체를 하나 이상의 추가 물질에 접합시킴으로써 소정의 표적에 결합하는 본 개시의 접합된 항체를 제조하는 방법을 제공하고, 이때 (i) 상기 항체는 CM1-CM2 기질을 포함하고, (ii) 상기 CM1-CM2 기질은 매트릭스 메탈로프로테아제 및 세린 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이다.

[0123] 본 개시는 (a) 차폐 모이어티(MM), CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 상기 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하고; (b) 활성화가능한 항체를 회수함으로써 활성화된 상태에서 소정의 표적에 결합하는 본 개시의 활성화가능한 항체를 제조하는 방법도 제공하고, 이때 (i) CM1-CM2 기질은 MMP 및 SP에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이고; (ii) CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 MM이 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고 절단된 상태에서 MM이 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 경쟁하지 않도록 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0124] 본 개시는 (a) 차폐 모이어티(MM), CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하고; (b) 상기 활성화가능한 항체를 회수하고; (c) 회수된 항체를 하나 이상의 추가 물질에 접합시킴으로써 활성화된 상태에서 소정의 표적에 결합하는 본 개시의 접합된 활성화가능한 항체를 제조하는 방법도 제공하고, 이때 (i) CM1-CM2 기질은 MMP 및 SP에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이고; (ii) CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 MM이 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고 절단된 상태에서 MM이 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 경쟁하지 않도록 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0125] 본 개시는 치료 유효량의 본원에 기재된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 표적 관련 질환을 예방하거나, 이러한 질환의 진행을 지연시키거나, 이러한 질환을 치료하거나, 이러한 질환의 증상을 완화시키거나 이러한 질환을 다른 방식으로 호전시키는 방법을 제공한다.

[0126] 본 개시는 치료 유효량의 본원에 기재된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 염증 및/또는 염증성 장애를 예방하거나, 이러한 염증 및/또는 염증성 장애의 진행을 지연시키거나, 이러한 염증 및/또는 염증성 장애를 치료하거나, 이러한 염증 및/또는 염증성 장애의 증상을 완화시키거나 이러한 염증 및/또는 염증성 장애를 다른 방식으로 호전시키는 방법을 제공한다. 본 개시는 치료 유효량의 본원에 기재된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 암을 예방하거나, 암의 진행을 지연시키거나, 암을 치료하거나, 암의 증상을 완화시키거나 암을 다른 방식으로 호전시키는 방법도 제공한다. 본 개시는 치료 유효량의 본원에 기재된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 자가면역 질환을 예방하거나, 이러한 질환의 진행을 지연시키거나, 이러한 질환을 치료하거나, 이러한 질환의 증상을 완화시키거나 이러한 질환을 다른 방식으로 호전시키는 방법도 제공한다.

[0127] 이들 방법 및 용도의 실시양태들 중 임의의 실시양태에서 사용된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 질환의 임의의 단계에서 투여될 수 있다. 예를 들면, 이러한 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 초기부터 전이 단계까지 임의의 단계의 암을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 용어 대상체 및 환자는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0128] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 애완 동물(예를 들면, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 노역 동물 또는 동물원 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 설치류이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 애완 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 수의사의 보호 하에 있는 동물이다.

[0129] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 이들의 치료 제형은 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이러한 질환 또는 장애에 민감한 대상체에게 투여된다. 당분야에서 공지되어 있는 다양한 방법들 중 임의의 방법을 이용하여 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있거나 이러한 질환 또는 장애에 민감한 대상체를 확인한다. 예를 들면, 건강 상태를 평가하기 위한 다양한 임상적 및/또는 실험실 검사들 중 임의의 임상적 및/또는 실험실 검사, 예컨대, 신체검사 및 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 이용하여 암 또는 다른 신생물성 상태를 앓고 있는 대상체를 확인한다. 예를 들면, 건강 상태를 평가하기 위한 다양한 임상적 및/또는 실험실 검사들 중 임의의 임상적 및/또는 실험실 검사, 예컨대, 신체검사 및/또는 체액 분석, 예를 들면, 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 이용하여 염증 및/또는 염증성 장애를 앓고 있는 대상체를 확인한다.

[0130] 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자에게의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 다양한 실험실 또는 임상적 목적들 중 임의의 실험실 또는 임상적 목적이 달성되는 경우 성공적인 것으로 간주된다. 예를 들면, 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자에게의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 상기 질환 또는 장애와 관련된 증상들 중 하나 이상의 증상이 완화되거나, 감소되거나, 억제되거나 추가, 즉 악화, 상태로 진행하지 않는 경우 성공적인 것으로 간주된다. 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자에게의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 상기 질환 또는 장애가 관해에 들어가거나 추가, 즉 악화, 상태로 진행하지 않는 경우 성공적인 것으로 간주된다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 하나 이상의 추가 물질 또는 추가 물질들의 조합물과 함께 사용된다. 적합한 추가 물질은 의도된 적용, 예를 들면, 암을 위한 현재의 약학 및/또는 수술 요법을 포함한다. 예를 들면, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 추가 화학요법제 또는 항-신생물성 물질과 함께 사용될 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 추가 물질(들)은 화학요법제, 예컨대, 도세탁셀, 파클리탁셀, 아브락산(즉, 알부민-접합된 파클리탁셀), 독소루비신, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 시스플라틴, 이리노테칸 및 젬시타빈으로 구성된 군으로부터 선택된 화학요법제이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 추가 물질(들)은 체크포인트 억제제, 키나제 억제제, 종양 미세환경 내의 억제제를 표적화하는 물질, 및/또는 T 세포 또는 NK 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질(들)은 단독으로, 또는 또 다른 추가 물질(들), 예컨대, 화학요법제 또는 항-신생물성 물질과 함께 사용되는 방사선 요법이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질(들)은 백신, 온코바이러스, 및/또는 DC-활성화제, 예컨대, 비-한정적 예로써 toll-유사 수용체(TLR) 아고니스트 및/또는 α-CD40이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질(들)은 ADCC를 통해, 또는 독소에의 직접적인 접합(예를 들면, 항체 약물 접합체(ADC))을 통해 종양을 사멸시키도록 디자인된 종양-표적화된 항체이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, LAG-3, PD-1, PD-1, TIGIT, TIM-3, B7H4, BTLA 및 Vista로 구성된 군으로부터 선택된 표적의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 키나제 억제제는 B-RAFi, MEKi 및 Btk 억제제, 예컨대, 이브루티닙으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 키나제 억제제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 종양 미세환경 억제제는 IDO 억제제, α-CSF1R 억제제, α-CCR4 억제제, TGF-베타, 골수-유래의 억제제 세포 및 T-조절 세포로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아고니스트는 Ox40, GITR, CD137, ICOS, CD27 및 HVEM으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0135] 일부 실시양태에서, 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 LAG-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 PD-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 PD-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 TIGIT 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 TIM-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 B7H4 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 Vista 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 B-RAFi 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 MEKi 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 Btk 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 크리조티닙이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 IDO 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 α-CSF1R 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 α-CCR4 억제제이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 TGF-베타이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 골수-유래의 억제제 세포이다. 일부 실시양태에서, 억제제는 T-조절 세포이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 아고니스트는 Ox40이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트는 GITR이다. 일부 실시양태에서,

아고니스트는 CD137이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트는 ICOS이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트는 CD27이다. 일부 실시양태에서, 아고니스트는 HVEM이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 하나 이상의 추가 물질, 예를 들면, 화학요법제, 소염제 및/또는 면역억제제와 함께 치료 동안 및/또는 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 단일 치료 조성물로 제형화되고, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 동시적으로 투여된다. 대안적으로, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 서로 분리되고, 예를 들면, 각각은 별도의 치료 조성물로 제형화되고, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 동시적으로 투여되거나, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 치료 용법 동안 상이한 시간에 투여된다. 예를 들면, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 추가 물질의 투여 전에 투여되거나, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 추가 물질의 투여 후에 투여되거나, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 교대 방식으로 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 단회 용량 또는 다회 용량으로 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 동시적으로 투여된다. 예를 들면, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 단일 조성물로 제형화될 수 있거나 2개 이상의 별개의 조성물들로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 순차적으로 투여되거나, 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질은 치료 용법 동안 상이한 시간에 투여된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 하나 이상의 추가 물질, 예컨대, 비-한정적 예로써 소염제, 면역억제제, 화학요법제, 예컨대, 알킬화제, 항-대사물질, 항-미세소관 물질, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 항생제 및/또는 임의의 다른 핵산 손상제와 함께 치료 동안 및/또는 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 탁산, 예컨대, 파클리탁셀(예를 들면, 아브락산(Abraxane)®)이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 항-대사물질, 예컨대, 젬시타빈이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 알킬화제, 예컨대, 백금-기반 화학요법, 예컨대, 카보플라틴 또는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 표적화된 물질, 예컨대, 키나제 억제제, 예를 들면, 소라페닙 또는 에를로티닙이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 표적화된 물질, 예컨대, 또 다른 항체, 예를 들면, 단일클론 항체(예를 들면, 베바시주맙), 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 프로테오좀 억제제, 예컨대, 보르테조밉 또는 카필조밉이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 면역 조절제, 예컨대, 레놀리도민데(lenolidominde) 또는 IL-2이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 방사선이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 당분야에서 숙련된 자에 의해 표준 관리로서 간주된 물질이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 당분야에서 숙련된 자에게 잘 공지되어 있는 화학요법제이다.

[0140] 일부 실시양태에서, 추가 물질은 항체, 또 다른 접합된 항체, 또 다른 활성화가능한 항체 및/또는 또 다른 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 제1 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체와 동일한 표적에 대한 항체, 또 다른 접합된 항체, 또 다른 활성화가능한 항체 및/또는 또 다른 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 추가 물질은 제1 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 표적과 상이한 표적에 대한 항체, 또 다른 접합된 항체, 또 다른 활성화가능한 항체 및/또는 또 다른 접합된 활성화가능한 항체이다.

[0141] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 동시적으로 투여된다. 예를 들면, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 단일 조성물로 제형화될 수 있거나 2개 이상의 별개의 조성물들로서 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 추가 물질(들)은 순차적으로 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체 및 추가 물질은 치료 용법 동안 상이한 시간에 투여된다. 예를 들면, 항체 및/또는 접합된 항체는 추가 물질의 투여 전에 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체는 추가 물질의 투여 후에 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체 및 추가 물질은 교대 방식으로 투여된다. 본원에 기재된 바와 같이, 항체 및/또는 접합된 항체 및 추가 물질은 단회 용량 또는 다회 용량으로 제공된다.

[0142] 본 개시는 다양한 진단적 및/또는 예방적 적응증들에서 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 사용하는 방법 및 키트도 제공한다.

[0143] 본 개시에 따른 약학 조성물은 본 개시의 항체, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 담체를 포함할 수 있다. 이 약학 조성물은 키트, 예를 들면, 진단 키트에 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0144] 도 1a 및 1b는 항-Jagged 항체 및 차폐되고 활성화된 활성화가능한 항체의 결합을 입증하는 인간 Jagged 1 결합 ELISA 어세이의 결과를 보여주는 일련의 그래프들이다. (도 1a) 2001 및 (도 1b) 1001/LP'/0001 기질 함유 활성화가능한 항체들 둘 다를 uPA(세린 프로테아제), MMP14(MMP), 및 MMP14와 조합된 uPA로 활성화시켰다. 활성화된 활성화가능한 항체는 항-Jagged 항체와 동등한 결합을 보였다.

도 2는 단회 5 mg/kg 정맥내 용량 후 항-Jagged 항체 및 1001/LP'/0001 및 2001 활성화가능한 항체에 대한 인간 IgG 혈청 농도를 보여주는 그래프이다. 항-Jagged 항체는 표적-매개된 제거로 인해 신속히 제거된다. 대조적으로, 항-Jagged 활성화가능한 항체는 순환계에서 차폐된 상태로 남아있다.

도 3은 초기 용량 후 시간에 대하여 작도된 HCC1806 종양 부피(군 평균 ± SEM n=8)를 보여주는 그래프이다. 연구의 1일째 날 및 8일째 날에 군에게 투약하였다. 항-Jagged-SPDB-DM4 항체 군 및 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체-SPDB-DM4 군 둘 다가 종양 퇴행을 보였지만, 동종형-SPDB-DM4 군은 종양 성장 억제를 보이지 않았다.

도 4는 초기 용량 후 시간에 대하여 작도된 퍼센트 초기 체중(군 평균 n=8)을 보여주는 그래프이다. 연구의 1일째 날 및 8일째 날에 군에게 투약하였다. 항-Jagged-SPDB-DM4 ADC 치료군 내의 동물은 유의한 체중 손실을 보인 반면, PBS, 동종형-SPDB-DM4 ADC 및 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체-SPDB-DM4 치료 동물들은 유의한 체중 손실을 보이지 않았다.

도 5는 H292 이종이식편 종양 보유 마우스에서 12.5 mg/kg의 EGFR 활성화가능한 항체의 투약 후 8일째 날 혈장에서 측정된 이러한 EGFR 활성화가능한 항체의 생체내 활성화를 보여주는 그래프이다.

도 6은 H292 이종이식편 종양 보유 마우스에서 EGFR 활성화가능한 항체의 생체내 효능을 보여주는 그래프이다.

도 7은 H292 이종이식편 종양 미세환경에서 EGFR 활성화가능한 항체 활성화의 제자리 평가를 보여주는 그래프이다.

도 8a, 8b, 8c, 8d, 8e 및 8f는 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG, 도 8a), 항-EGFR 항체 세툭시맙(도 8b), 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 449의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체(도 8c); 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 472의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체(도 8d); 또는 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 474의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2005 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체(도 8e)를 사용한 투여 후 다양한 시점들에서 nu/nu 마우스 내의 H292 이종이식편 종양의 종양 부피를 보여주는 일련의 그래프들이다. 도 8c 및 8d에 제시된 데이터의 경우, 각각의 군은 체중 손실로 인해 각각 한 마리 동물을 상실하였다. 도 8f는 도 8a 내지 8e에서 제시된 데이터를 단일 그래프로 작도하고 비교하는 그래프이다.

도 9는 동종형 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG), 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 162의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 4D11로서 지칭되는 20 mg/kg 용량의 항-Jagged 항체, 10 mg/kg 용량의 4D11 항체, 5 mg/kg 용량의 4D11 항체, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 420의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 432의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 477의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체, 및 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 479의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2005 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체를 사용한 투여 후 체중(BW) 손실에 의해 측정된 독성을 보여주는 그래프이다. 결과는 연구 동안 다양한 시점들에서 상대적인 체중(BW) 변화 퍼센트(%)로서 제시되어 있다.

도 10은 동종형 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG), 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 162의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 4D11로서 지칭되는 20 mg/kg 용량의 항-Jagged 항체, 10 mg/kg 용량의 4D11 항체, 5 mg/kg

용량의 4D11 항체, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 420의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체("2001")로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 432의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체, 및 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 424의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 1004/LP'/0003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체를 사용한 투여 후 체중(BW) 손실에 의해 측정된 독성을 보여주는 그래프이다. 결과는 연구 동안 다양한 시점들에서 상대적인 체중(BW) 변화 퍼센트(%)로서 제시되어 있다.

도 11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11f, 11g 및 11h, 및 도 12는 본 개시의 활성화가능한 항-EGFR 항체에 도입될 때 본 개시의 다양한 기질들의 효능을 보여주는 일련의 그래프들이다. 투여 후 다양한 시점들에서 종양 부피(TV mm^3)를 측정함으로써 기질의 효능을 평가하였다.

도 13은 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG), 본 개시의 항-Jagged 항체, 및 본 개시의 다양한 기질들을 포함하는 본 개시의 활성화가능한 항-Jagged 항체를 사용한 투여 후 DBA/1 마우스에서 체중(BW) 손실의 함수로서 측정된 독성을 보여주는 그래프이다.

도 14는 H292(개방된 화살표) 및 FaDu(채워진 화살표) 공-이식된 이종이식편 종양 모델에서 세툭시맙, 및 직렬 기질들을 함유하는 2개의 EGFR 활성화가능한 항체들에 대한 FLIT-μCT 영상화 데이터의 3D 재구성을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 본 개시는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 적어도 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이들 CM1-CM2 기질들은 다양한 치료적, 진단적 및 예방적 적응증들에 유용하다. 예를 들면, 이들 CM1-CM2 기질들은 차폐 모이어티(MM)의 커플링이 그의 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키도록 AB의 적어도 하나의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 MM을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체에 유용하다.

[0146] 본원에 제공된 실시예는 이들 CM1-CM2 기질들이 특정된 조건 하에서 적어도 하나의 MMP 프로테아제 및/또는 적어도 하나의 SP 프로테아제에 노출될 때 다수의 바람직한 절단 특성들을 나타낸다는 것을 입증한다.

[0147] 본 개시는 이들 CM1-CM2 기질들 중 하나 이상의 CM1-CM2 기질을 포함하는 항체도 제공한다. 예를 들면, 이들 CM1-CM2 기질들은 항체를 하나 이상의 추가 물질에 접합시켜 접합된 항체를 생성할 때 유용하다. 이들 CM1-CM2 기질들은 활성화가능한 항체 및/또는 활성화가능한 항체 접합체에도 유용하다.

[0148] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함한다. AB의 표적의 예시적인 클래스는 세포 표면 수용체 및 분비된 결합 단백질(예를 들면, 성장 인자), 가용성 효소, 구조 단백질(예를 들면, 콜라겐, 피브로넥틴) 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포외 표적, 통상적으로 세포외 단백질 표적에 결합하는 AB를 가진다. 일부 실시양태에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포 흡수를 위해 디자인되고 세포 내부에서 전환가능하다.

[0149] 비-한정적 예로서, AB는 표 1에 나열된 임의의 표적에 대한 결합 파트너이다.

[0150] [표 1]

예시적인 표적

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
알파-4 인테그린	CD56	DLK1	하이알루로니다제	루이스 X	STEAP2
알파-V 인테그린	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
알파 4 베타 1 인테그린	CD70	DPP-4	IFN 알파	LRP4	TAPA1
알파 4 베타 7 인테그린	CD71	DSG1	IFN 베타	LRRC26	TGF 베타
AGR2	CD74	EGFR	IFN 감마	MCSP	TIGIT
항-루이스-Y		EGFRviii	IgE	메소텔린	TIM-3
아펠린 J 수용체	CD80	엔도텔린 B 수용체(ETBR)	IgE 수용체(FceRI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	뮤신-16(MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATPase	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	호중구 엘라스타제	TLR8
C5 보체	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV 의 F 단백질	IL11	니카스트린	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	노취(Notch) 수용체	TNF 알파
CA19-9 (루이스 a)	CD137	FGF-2	IL12p40	노취 1	TNFR
탄산 안하이드라제 9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12R 베타 1	노취 2	TNFRS12A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	노취 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	노취 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	트랜스페린
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	트랜스페린 수용체
CD11a	CEACAM5(CEA)	폴레이트 수용체	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R(wsx 1)	PDGFR 알파	VCAM-1
CD25	콜라겐	GITR	IL29	PDGFR 베타	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C

[0151]

CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	포스파티딜-세린	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 수용체	IL4R	P1GF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	인슐린 수용체	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 리간드	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	스핑고신 1 포스페이트	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0152]

[0153] 비-한정적 예로서, AB는 표 2에 나열된 항체이거나 이 항체로부터 유래한다.

[0154] [표 2]

Ab에 대한 예시적인 공급원

항체 상표명(항체 명칭)	표적
Avastin™(베바시주맙)	VEGF
Lucentis™(라니비주맙)	VEGF
Erbitux™(세툭시맙)	EGFR
Vectibix™(파니투무맙)	EGFR
Remicade™(인플릭시맙)	TNF α
Humira™(아달리무맙)	TNF α
Tysabri™(나탈리주맙)	인테그린 α4
Simulect™(바실릭시맙)	IL2R
Soliris™(에쿨리주맙)	보체 C5
Raptiva™(에팔리주맙)	CD11a
Bexxar™(토시투모맙)	CD20
Zevalin™(이브리투모맙 티욱세탄)	CD20
Rituxan™(리툭시맙)	CD20
오크렐리주맙	CD20
Arzerra™(오파투무맙)	CD20
Gazyva™(오비누투주맙)	CD20
Zenapax™(다클리주맙)	CD25
Adcetris™(브렌툭시맙 베도틴)	CD30
Myelotarg™(겜투주맙)	CD33
Mylotarg™(겜투주맙 오조가미신)	CD33
Campath™(알렘투주맙)	CD52
ReoPro™(아비식시맙)	당단백질 수용체 IIb/IIIa
Xolair™(오말리주맙)	IgE
Herceptin™(트라스투주맙)	Her2
Kadcyla™(트라스투주맙 엠탄신)	Her2
Synagis™(팔리비주맙)	RSV의 F 단백질
(이필리무맙)	CTLA-4
(트레멜리무맙)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(퍼투주맙)	Her2-neu
(에르투막소맙)	CD3/Her2-neu
Orencia™(아바타셉트)	CTLA-4
(타네주맙)	NGF
(바비툭시맙)	포스파티딜세린
(잘루투무맙)	EGFR
(마파투무맙)	EGFR
(마투주맙)	EGFR
(니모투주맙)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(에드레콜로맙)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA

[0155]

Enbrel™(에타네르셉트)	TNF-R
Amevive™(알레파셉트)	1-92-LFA-3
Antril™, Kineret™(안킨라)	IL-1Ra
GC1008	TGF베타
	노취, 예를 들면, 노취 1
	Jagged 1 또는 Jagged 2
(아데카투무맙)	EpCAM
(피기투무맙)	IGF1R
(토실리주맙)	IL-6 수용체
Stelara™(우스테키누맙)	IL-12/IL-23
Prolia™(데노수맙)	RANKL

[0156]

[0157] 본 개시의 예시적인 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 예를 들면, 인터류킨

-6 수용체(IL-6R)에 결합하고, 인터류킨-6 수용체(IL-6R)에 결합하는, 본원에서 "Av1" 항체로서 지칭되는 항체이거나 이 항체로부터 유래하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. Av1 중쇄 및 Av1 경쇄에 대한 아미노산 서열들은 아래에 각각 서열번호 100 및 서열번호 101로 표시되어 있다.

Av1 항체 중쇄 아미노산 서열:

[0158] **QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYN**
PSLKSRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 100)

Av1 항체 경쇄 아미노산 서열:

[0159] **DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSR**
FSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 101)

[0160] 본 개시의 예시적인 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 예를 들면, 인터류킨-6 수용체(IL-6R)에 결합하고, Av1 항체이거나 이 항체로부터 유래하는 중쇄 및 경쇄, 및 차폐 모이어티를 포함하는 항체를 포함한다. 본 개시의 예시적인 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 AV1 경쇄의 N-말단에 부착된 아미노산 서열을 포함한다. 이 N-말단 아미노산 서열은 예를 들면, YGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 102); QGDFDIPFPAHWVPIT(서열번호 103); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 104); QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 105); QGQSGQGDFDIPFPAHWVPIT(서열번호 106); 또는 QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 107)를 포함한다. 이러한 아미노산 서열은 AV1 중쇄의 N-말단, 또는 AV1 중쇄 또는 경쇄의 C-말단에 부착될 수 있다.

[0161] 본 개시의 예시적인 활성화가능한 항체는 예를 들면, 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 결합하고, 본원에서 "c225v5" 항체(본원에서 C225v5 항체로서도 지칭됨)로서 지칭되는 항체, 본원에서 "c225v4" 항체(본원에서 C225v4 항체로서도 지칭됨)로서 지칭되는 항체, 및 본원에서 "c225v6" 항체(본원에서 C225v6 항체로서도 지칭됨)로서 지칭되는 항체(이들 각각이 EGFR에 결합함)로 구성된 군으로부터 선택된 항체이거나 이 항체로부터 유래한 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. c225v5 항체, c225v4 항체 및 c225v6 항체는 본원에서 "c225 경쇄"로서 지칭되는 동일한 경쇄 서열을 공유한다. c225v5 중쇄, c225v4 항체, c225v6 항체 및 c225 경쇄에 대한 아미노산 서열들은 아래에 표시되어 있다.

C225v5 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 108)

C225v4 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 109)

C225v6 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 110)

[0162]

C225 항체 경쇄 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 111)

[0163]

[0164] 본 개시의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들면, Jagged 표적, 예를 들면, Jagged-1, Jagged-2, 및/또는 Jagged-1 및 Jagged-2 둘 다에 결합하고, 아래에 표시된 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열이거나 이러한 서열로부터 유래한 가변 중쇄 영역과 가변 경쇄 영역의 조합물을 포함하는 항체를 포함한다.

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 112)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 113)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 114)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 115)

[0165]

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc7

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 116)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS(서
열번호 117)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 118)

[0166]

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 119**)**

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 120**)**

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc13

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 121**)**

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc16

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 122**)**

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc16

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYYGQFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 123**)**

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc19

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 124**)**

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc19

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 125**)**

[0167]

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 **126**)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc21

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 127)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc24

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 128)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc24

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 129)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc26

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 130)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc26

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 131)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 132)

[0168]

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc27

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFYGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 133)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc28

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 134)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc28

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 135)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 136)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS(서열번호 137)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc31

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 138)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc31

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS

[0169] **(서열번호 139)**

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc32

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 140)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc32

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 141)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 142)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc37

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 143)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 144)

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc39

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 145)

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc40

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

[0170] **FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR**(서열번호 146)

중쇄 아미노산 서열 Hc40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPFFGQFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 147**)**

가변 경쇄 아미노산 서열 Lc47

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 148**)**

가변 중쇄 아미노산 서열 Hc47

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 149**)**

가변 4B2 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR(서열번호 150**)**

가변 4B2 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 151**)**

가변 4D11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR(서열번호 152**)**

가변 4D11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA

DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS

(서열번호 153**)**

[0171]

가변 4E7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 154)

가변 4E7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTKYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 155)

가변 4E11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR(서열번호 156)

가변 4E11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 157)

가변 6B7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 158)

가변 6B7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 159)

가변 6F8 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR(서열번호 160)

[0172]

가변 6F8 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 161)

[0173]

[0174] 본 개시의 예시적인 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 예를 들면, Jagged 표적, 예를 들면, Jagged-1, Jagged-2, 및/또는 Jagged-1 및 Jagged-2 둘 다에 결합하고, 아래에 표시된 중쇄 및 경쇄 서열이거나 이러한 서열로부터 유래한 중쇄 영역과 경쇄 영역의 조합물을 포함하는 항체를 포함한다.

4D11 경쇄 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 162)

4D11 중쇄 서열:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 67)

4D11v2 중쇄 서열

EVHLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 163)

4D11v2 경쇄 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLXK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 164)

[0175]

[0176] 본원에 제공된 활성화가능한 항체 및 활성화가능한 항체 조성물은 적어도 표적, 예를 들면, 인간 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항체 단편(본 개시 전체에 걸쳐 AB로서 총칭됨)을 함유하고, 이때 AB는 차폐 모이어티(MM)에 의해 변경된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 차폐 모이어티는 특정 항체 또는 항체 단편과 함께 사용되도록 선택된다. 예를 들면, EGFR에 결합하는 항체와 함께 사용되기에 적합한 차폐 모이어티는 서열 CISPRG(서열번호 165)를 포함하는 MM을 포함한다. 비-한정적 예로써, MM은 서열, 예컨대, CISPRGC(서열번호 166); CISPRGCG(서열번호 167); CISPRGCPDGPYVMY(서열번호 168); CISPRGCPDGPYVM(서열번호 169), CISPRGCEPGTYVPT(서열번호 170) 및 CISPRGCPGQIWHPP(서열번호 171)를 포함할 수 있다. 다른 적합한 차폐 모이어티는 PCT 공보 제WO 2010/081173호에 개시된 EGFR 특이적 차폐물들 중 임의의 EGFR 특이적 차폐물, 예컨대, 비-한정적 예로써, GSHCLIPINMGAPSC(서열번호 172); CISPRGCGGSSASQSGQGSHCLIPINMGAPSC(서열번호 173); CNHHYFYTCGCISPRGCPG(서열번호 174); ADHVFWGSYGCISPRGCPG(서열번호 175); CHHVYWGHCGCISPRGCPG(서열번호 176); CPHFTTTSCGCISPRGCPG(서열번호 177); CNHHYHYYCGCISPRGCPG(서열번호 178); CPHVSFGSCGCISPRGCPG(서열번호 179); CPYYTLSYCGCISPRGCPG(서열번

호 180); CNHVYFGTCGCISPRGCPG(서열번호 181); CNHFTLTTCGCISPRGCPG(서열번호 182); CHHFTLTTCGCISPRGCPG(서열번호 183); YNPCATPMCCISPRGCPG(서열번호 184); CNHHYFYTCGCISPRGCG(서열번호 185); CNHHYHYYCGCISPRGCG(서열번호 186); CNHVYFGTCGCISPRGCG(서열번호 187); CHHVYWGHCGCISPRGCG(서열번호 188); CPHFTTTSCGCISPRGCG(서열번호 189); CNHFTLTTCGCISPRGCG(서열번호 190); CHHFTLTTCGCISPRGCG(서열번호 191); CPYYTLSYCGCISPRGCG(서열번호 192); CPHVSFGSCGCISPRGCG(서열번호 193); ADHVFWGSYGCISPRGCG(서열번호 194); YNPCATPMCCISPRGCG(서열번호 195); CHHVYWGHCGCISPRGCG(서열번호 196); C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG(서열번호 197); CISPRGCGQPIPSVK(서열번호 198); CISPRGCTQPYHVSR(서열번호 199); 및/또는 CISPRGCNAVSGLGS(서열번호 200)를 포함한다.

[0178] Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 결합하는 항체와 함께 사용되기에 적합한 차폐 모이어티는 비-한정적 예로써 서열, 예컨대, QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQG(서열번호 201); QGQSGQGQQQWCNIWINGGDCRGWNG(서열번호 202); PWCMQRQDFLRCPQP(서열번호 203); QLGLPAYMCTFECLR(서열번호 204); CNLWVSGGDCGGLQG(서열번호 205); SCSLWTSGSCLPHSP(서열번호 206); YCLQLPHYMQAMCGR(서열번호 207); CFLYSCTDVSYWNNT(서열번호 208); PWCMQRQDYLRCPQP(서열번호 209); CNLWISGGDCRGLAG(서열번호 210); CNLWVSGGDCRGVQG(서열번호 211); CNLWVSGGDCRGLRG(서열번호 212); CNLWISGGDCRGLPG(서열번호 213); CNLWVSGGDCRDAPW(서열번호 214); CNLWVSGGDCRDLLG(서열번호 215); CNLWVSGGDCRGLQG(서열번호 216); CNLWLHGGDCRGWQG(서열번호 217); CNIWLVGGDCRGWQG(서열번호 218); CTTWFCGGDCGVMRG(서열번호 219); CNIWGPSVDCGALLG(서열번호 220); CNIWVNGGDCRSFEG(서열번호 221); YCLNLPRYMQDMCWA(서열번호 222); YCLALPHYMQADCAR(서열번호 223); CFLYSCGDVSYWGSA(서열번호 224); CYLYSCTDSAFWNNR(서열번호 225); CYLYSCNDVSYWSNT(서열번호 226); CFLYSCTDVSYW(서열번호 227); CFLYSCTDVAYWNSA(서열번호 228); CFLYSCTDVSYWGDT(서열번호 229); CFLYSCTDVSYWGNS(서열번호 230); CFLYSCTDVAYWNNT(서열번호 231); CFLYSCGDVSYWGNPGLS(서열번호 232); CFLYSCTDVAYWSGL(서열번호 233); CYLYSCTDGSYWNST(서열번호 234); CFLYSCSDVSYWGNI(서열번호 235); CFLYSCTDVAYW(서열번호 236); CFLYSCTDVSYWGST(서열번호 237); CFLYSCTDVAYWGDT(서열번호 238); GCNIWLNGGDCRGWVDPLQG(서열번호 239); GCNIWLVGGDCRGWIGDTNG(서열번호 240); GCNIWLVGGDCRGWIEDSNG(서열번호 241); GCNIWANGGDCRGWIDNIDG(서열번호 242); GCNIWLVGGDCRGWLGEAVG(서열번호 243); GCNIWLVGGDCRGWLEEAVG(서열번호 244); GGPALCNIWLNGGDCRGWSG(서열번호 245); GAPVFCNIWLNGGDCRGWMG(서열번호 246); GQQQWCNIWINGGDCRGWNG(서열번호 247); GKSEFCNIWLNGGDCRGWIG(서열번호 248); GTPGGCNIWANGGDCRGWEG(서열번호 249); GASQYCNLWINGGDCRGWRG(서열번호 250); GCNIWLVGGDCRPWVEGG(서열번호 251); GCNIWAVGGDCRPFVDGG(서열번호 252); GCNIWLNGGDCRAWVDTG(서열번호 253); GCNIWIVGGDCRPFINDG(서열번호 254); GCNIWLNGGDCRPVVFGG(서열번호 255); GCNIWLSGGDCRMFMNEG(서열번호 256); GCNIWVNGGDCRSFVYSG(서열번호 257); GCNIWLNGGDCRGWEASG(서열번호 258); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 259); GCNIWLNGGDCRTFVASG(서열번호 260); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 261); GFLENCNIWLNGGDCRTG(서열번호 262); GIYENCNIWLNGGDCRMG(서열번호 263); 및/또는 GIPDNCNIWINGGDCRYG(서열번호 264)를 포함하는 차폐 모이어티를 포함한다.

[0179] 인터류킨-6 표적, 예를 들면, 인터류킨-6 수용체(IL-6R)에 결합하는 항체와 함께 사용되기에 적합한 차폐 모이어티는 비-한정적 예로써 서열, 예컨대, QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 265); QGQSGQGDFDIPFPAHWVPIT(서열번호 266); QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 267); YRSCNWNYVSIFLDC(서열번호 268); PGAFDIPFPAHWVPNT(서열번호 269); ESSCVWNYVHIYMDC(서열번호 270); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 271); YRTCSWNYVGIFLDC(서열번호 272); YGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 273); YGSCSWNYVHIFLDC(서열번호 274); YGSCNWNYVHIFLDC(서열번호 275); YTSCNWNYVHIFMDC(서열번호 276); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 277); WRSCNWNYAHIFLDC(서열번호 278); WSNCHWNYVHIFLDC(서열번호 279); DRSCTWNYVRISYDC(서열번호 280); SGSCKWDYVHIFLDC(서열번호 281); SRSCIWNYAHIHLDC(서열번호 282); SMSCYWQYERIFLDC(서열번호 283); YRSCNWNYVSIFLDC(서열번호 284); SGSCKWDYVHIFLDC(서열번호 285); YKSCHWDYVHIFLDC(서열번호 286); YGSCTWNYVHIFMEC(서열번호 287); FSSCNWNYVHIFLDC(서열번호 288); WRSCNWNYAHIFLDC(서열번호 289); YGSCQWNYVHIFLDC(서열번호 290); YRSCNWNYVHIFLDC(서열번호 291); NMSCHWDYVHIFLDC(서열번호 292); FGPCTWNYARISWDC(서열번호 293); XXsCXWXYvhIfXdC(서열번호 294); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 295); RDTGGQCRWDYVHIFMDC(서열번호 296); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 297); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 298); DGGPAGCSWNYVHIFMEC(서열번호 299); AVGPAGCWWNYVHIFMEC(서열번호 300); CTWNYVHIFMDCGEGEGP(서열번호 301); GGVPEGCTWNYAHIFMEC(서열번호 302); AEVPAGCWWNYVHIFMEC(서열번호 303); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 304); SGASGGCKWNYVHIFMDC(서열번호 305); TPGCRWNYVHIFMECEAL(서열번호 306); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 307); PGAFDIPFPAHWVPNT(서열번호 308); RGACDIPFPAHWIPNT(서열번호 309); QGDFDIPFPAHWVPIT(서열번호 310); XGafDIPFPAHWvPnT(서열번호 311); RGDGNDSDIPFPAHWVPRT(서열번호 312); SGVGRDRDIPFPAHWVPRT(서열번호 313); WAGGNDCDIPFPAHWIPNT(서열번호

314); WGDGMDVDIPFPAHWVPVT(서열번호 315); AGSGNDSDIPFPAHWVPRT(서열번호 316); ESRSGYADIPFPAHWVPRT(서열번호 317); 및/또는 RECGRCGDIPFPAHWVPRT(서열번호 318)를 포함하는 차폐 모이어티를 포함한다.

[0180] AB가 MM에 의해 변경되어 있고 표적의 존재 하에 있을 때, AB와 그의 표적의 특이적 결합은 MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB와 표적의 특이적 결합 또는 모 AB와 표적의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다.

[0181] 표적에 대한, MM에 의해 변경된 AB의 K_d는 표적에 대한, MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB 또는 모 AB의 K_d보다 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 크다. 대조적으로, 표적에 대한, MM에 의해 변경된 AB의 결합 친화성은 표적에 대한, MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB 또는 모 AB의 결합 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 25배, 40배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 낮다.

[0182] AB에 대한 MM의 해리 상수(K_d)는 일반적으로 표적에 대한 AB의 K_d보다 더 크다. AB에 대한 MM의 K_d는 표적에 대한 AB의 K_d보다 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 100,000배, 1,000,000배 또는 심지어 10,000,000배 더 클 수 있다. 대조적으로, AB에 대한 MM의 결합 친화성은 일반적으로 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 더 낮다. AB에 대한 MM의 결합 친화성은 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 100,000배, 1,000,000배 또는 심지어 10,000,000배 더 낮을 수 있다.

[0183] AB가 MM에 의해 변경되어 있고 표적의 존재 하에 있을 때, AB와 그의 표적의 특이적 결합은 MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB와 표적의 특이적 결합 또는 모 AB와 표적의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB와 표적의 결합 또는 모 AB와 표적의 결합에 비해, MM에 의해 변경될 때 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 어세이에서 측정될 때 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 28시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간 또는 96시간, 또는 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 60일, 90일, 120일, 150일 또는 180일, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%까지 감소될 수 있다.

[0184] MM은 AB와 표적의 결합을 억제한다. MM은 AB의 항원 결합 도메인에 결합하고 AB와 표적의 결합을 억제한다. MM은 AB와 표적의 결합을 입체적으로 억제할 수 있다. MM은 AB와 그의 표적의 결합을 알로스테릭하게 억제할 수 있다. 이 실시양태에서, AB가 MM에 의해 변경되어 있거나 MM에 커플링되어 있고 표적의 존재 하에 있는 경우, 상기 AB와 표적의 결합은 생체내 또는 시험관내 어세이에서 측정될 때 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 28시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간 또는 96시간, 또는 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 60일, 90일, 120일, 150일 또는 180일, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이상 동안 MM에 의해 변경되어 있지 않은 AB, 모 AB 또는 MM에 커플링되어 있지 않은 AB와 표적의 결합에 비해 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않거나, 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% 또는 50% 이하의 수준으로 존재한다.

[0185] AB가 MM에 커플링되어 있거나 MM에 의해 변경되어 있을 때, MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 "차폐하거나", 감소시키거나 다른 방식으로 억제한다. AB가 MM에 커플링되어 있거나 MM에 의해 변경되어 있을 때, 이러한 커플링

또는 변경은 AB가 그의 표적에 특이적으로 결합하는 능력을 감소시키거나 억제하는 구조적 변화를 수행할 수 있다.

[0186] MM에 커플링되어 있거나 MM에 의해 변경되어 있는 AB는 (아미노(N) 말단 영역부터 카복실(C) 말단 영역까지 순서대로) 하기 식에 의해 표현될 수 있다:

[0187] (MM)-(AB)

[0188] (AB)-(MM)

[0189] (MM)-L-(AB)

[0190] (AB)-L-(MM)

[0191] 상기 식에서, MM은 차폐 모이어티이고, AB는 항체 또는 이의 항체 단편이고, L은 링커이다. 많은 실시양태들에서, 유연성을 제공하도록 하나 이상의 링커, 예를 들면, 유연성 링커를 조성물 내로 삽입하는 것이 바람직할 수 있다.

[0192] 일부 실시양태에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 상동성을 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이하 유사하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 20% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10% 이하 동일하다.

[0193] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM에 의해 변경되어 있는 AB를 포함하고 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 적어도 하나의 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)도 포함한다. 이러한 활성화가능한 항체는 AB의 표적에의 활성화가능한/전환가능한 결합을 나타낸다. 활성화가능한 항체는 일반적으로 차폐 모이어티(MM)에 의해 변경되어 있거나 MM에 커플링되어 있는 항체 또는 항체 단편(AB) 및 CM1-CM2 기질을 포함한다.

[0194] 활성화가능한 항체의 요소들은 표적의 존재 하에서 절단된(또는 상대적으로 활성) 상태의 AB가 표적에 결합하는 반면, 표적의 존재 하에서 비절단된(또는 상대적으로 불활성) 상태의 AB와 그의 표적의 특이적 결합이 감소되거나 억제되도록 MM 및 CM1-CM2 기질을 위치시키도록 배열된다. AB와 그의 표적의 특이적 결합은 AB가 그의 표적에 특이적으로 결합하는 능력이 MM에 의해 억제되거나 차폐되기 때문에 감소될 수 있다.

[0195] 표적에 대한, MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경된 AB의 K_d는 표적에 대한, MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있지 않은 AB 또는 모 AB의 K_d보다 적어도 5배, 10배, 20배, 25배, 40배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 크다. 대조적으로, 표적에 대한, MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경된 AB의 결합 친화성은 표적에 대한, MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있지 않은 AB 또는 모 AB의 결합 친화성보다 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 25배, 40배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 낮다.

[0196] AB가 MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있고 표적의 존재 하에 있되 변경제(예를 들면, MMP 및 SP)의 존재

하에 있지 않을 때, AB와 그의 표적의 특이적 결합은 MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있지 않은 AB 또는 모 AB와 표적의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. 모 AB와 그의 표적의 결합 또는 MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있지 않은 AB와 그의 표적의 결합에 비해, MM 및 CM1-CM2 기질에 의해 변경되어 있을 때 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 어세이에서 측정될 때 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 28시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간 또는 96시간, 또는 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 60일, 90일, 120일, 150일 또는 180일, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%까지 감소될 수 있다.

[0197] 본원에서 사용될 때, 용어 "절단된 상태"는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제 및/또는 적어도 하나의 세린 프로테아제에 의한 CM1-CM2 기질의 변경, 즉 절단 후 활성화가능한 항체의 상태를 지칭한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "비절단된 상태" 또는 "전체적으로 비절단된"은 MMP 및/또는 SP에 의한 CM1-CM2 기질의 절단의 부재 하에서 활성화가능한 항체의 상태를 지칭한다. 상기 논의된 바와 같이, 용어 "활성화가능한 항체"는 비절단된(천연) 상태의 활성화가능한 항체 및 절단된 상태의 활성화가능한 항체 둘 다를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 절단된 상태의 활성화가능한 항체는 본원에서 활성화된 항체 및/또는 활성화된 활성화가능한 항체로서도 지칭된다. 일부 실시양태에서, 절단된 활성화가능한 항체가 적어도 MM의 방출을 야기하는, 프로테아제에 의한 CM1-CM2 기질의 절단으로 인해 MM을 결여할 수 있다는 것은 통상의 기술을 가진 당업자에게 자명할 것이다.

[0198] "활성화가능한" 또는 "전환가능한"은 활성화가능한 항체가 억제된, 차폐된 또는 비절단된 상태(즉, 제1 입체구조)로 존재할 때 표적에의 제1 결합 수준을 나타내고 비억제된, 비차폐된 및/또는 절단된 상태(즉, 제2 입체구조)에서 표적에의 제2 결합 수준을 나타내고, 이때 제2 표적 결합 수준은 제1 결합 수준보다 더 크다. 일반적으로, CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 절단제의 존재 하에서 활성화가능한 항체의 AB에의 표적의 접근은 이러한 절단제의 부재 하에서의 접근보다 더 크다. 따라서, 활성화가능한 항체가 비절단된 상태로 존재할 때, AB는 표적 결합으로부터 억제되고 표적 결합으로부터 차폐될 수 있고(즉, 제1 입체구조는 AB가 표적에 결합할 수 없도록 하는 입체구조임), 절단된 상태에서 AB는 표적 결합으로부터 억제되지 않거나 차폐되지 않는다.

[0199] 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질 및 AB는 AB가 소정의 표적에 대한 결합 모이어티를 대표하도록 선택되고, CM1-CM2 기질은 MMP 및 SP에 대한 기질을 대표하고, 이때 MMP 및/또는 SP는 대상체 내의 치료 부위 또는 진단 부위에서 표적과 함께 위치한다. 본원에 개시된 활성화가능한 항체는 특정 용도로 사용되고, 이때 예를 들면, CM1-CM2 기질 내의 부위를 각각 절단할 수 있는 MMP 및 SP는 비-치료 부위의 조직(예를 들면, 건강한 조직)보다 치료 부위 또는 진단 부위의 표적 함유 조직에서 상대적으로 더 높은 수준으로 존재한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB가 표적에의 결합으로부터 차폐되지 않았거나 다른 방식으로 억제되지 않은 경우 비-치료 부위에서 AB의 결합으로부터 초래될 수 있는 감소된 독성 및/또는 불리한 부작용을 제공한다.

[0201] 일반적으로, 활성화가능한 항체는 입체구조적으로 구속되어 있을 때 MM이 AB의 차폐 또는 AB와 그의 표적의 결합의 감소를 제공하도록 관심있는 AB를 선택하고 활성화가능한 항체의 나머지를 구축함으로써 디자인될 수 있다. 구조적 디자인 기준은 이 기능적 특징을 제공하기 위해 고려될 수 있다.

[0202] 비억제된 입체구조에 비해 억제된 입체구조에서 표적 결합에 대한 원하는 동력학적 범위의 전환가능한 표현형을 나타내는 활성화가능한 항체가 제공된다. 동력학적 범위는 일반적으로 (a) 제1 조건 세트 하에서 파라미터의 최대 검출된 수준 대 (b) 제2 조건 세트 하에서 그 파라미터의 최소 검출된 값의 비를 지칭한다. 예를 들면, 활성화가능한 항체와 관련하여, 동력학적 범위는 (a) 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 MMP 및 SP의 존재 하에서 활성화가능한 항체에 결합하는 표적 단백질의 최대 검출된 수준 대 (b) 상기 프로테아제의 부재 하에서 활성화가능한 항체에 결합하는 표적 단백질의 최소 검출된 수준의 비를 지칭한다. 활성화가능한 항체의 동력학적 범위는 활성화가능한 항체 절단제(예를 들면, 효소)의 해리 상수 대 활성화가능한 항체 절단제 처리의 해리 상수의 비로서 계산될 수 있다. 활성화가능한 항체의 동력학적 범위가 클수록, 활성화가능한 항체의 전환가능한 표현형이 더 우수하다. 상대적으로 더 높은 동력학적 범위(예를 들면, 1 초과의) 값을 가진 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 절단제(예를 들면, 효소)의 존재 하에서 활성화가능한 항체에 의한 표적 단백질 결합이 절단제의 부재 하에서 활성화가능한 항체에 의한 표적 단백질 결합보다 더 큰 정도로 일어나도록(예를 들면, 우세하게 일어나도록) 보다 더 바람직한 전환 표현형을 나타낸다.

[0203] 활성화가능한 항체는 다양한 구조적 배열들로 제공될 수 있다. 활성화가능한 항체의 예시적인 식은 아래에 제공되어 있다. N-말단부터 C-말단까지 AB, MM 및 CM1-CM2 기질의 순서는 활성화가능한 항체 내에서 역전될 수 있다

는 것이 구체적으로 고려된다. 예를 들면, CM1-CM2 기질이 MM 내에 적어도 부분적으로 함유되도록 CM과 MM이 아미노산 서열에서 중첩될 수 있다는 것도 구체적으로 고려된다.

[0204] 예를 들면, 활성화가능한 항체는 (아미노(N) 말단 영역부터 카복실(C) 말단 영역까지 순서대로) 하기 식으로 표시될 수 있다:

[0205] (MM)-(CM1-CM2 기질)-(AB)

[0206] (AB)-(CM1-CM2 기질)-(MM)

[0207] 상기 식에서, MM은 차폐 모이어티이고, CM1-CM2 기질은 절단가능한 모이어티이고, AB는 항체 또는 이의 단편이다. 상기 언급된 바와 같이, 용어 "CM1-CM2 기질"은 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)에 대한 기질인 제1 절단가능한 모이어티(CM1) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질인 적어도 제2 절단가능한 모이어티(CM2)의 배향 또는 다른 구조적 배열에 대한 임의의 요건을 의미하기 위한 것이 아니다. 따라서, 용어 "CM1-CM2 기질"은 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진 CM1-CM2 기질을 포괄한다: CM1-CM2 또는 CM2-CM1. 용어 "CM1-CM2 기질"은 CM1 서열의 적어도 일부가 CM2 서열의 적어도 일부와 중첩되는 기질도 포괄한다. MM 및 CM1-CM2 기질이 상기 식에서 상이한 성분으로서 표시되어 있지만, 본원에 개시된 (식을 포함하는) 모든 예시적인 실시양태들에서, 예를 들면, CM1-CM2 기질이 MM 내에 완전히 또는 부분적으로 함유되도록 MM 및 CM1-CM2 기질의 아미노산 서열들이 중첩될 수 있다는 것이 고려된다. 추가로, 상기 식은 활성화가능한 항체 요소의 N-말단 또는 C-말단에 위치할 수 있는 추가 아미노산 서열을 제공한다.

[0208] 특정 실시양태에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 상동성을 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이하 유사하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 20% 이하 동일하다. 일부 실시양태에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10% 이하 동일하다.

[0209] 많은 실시양태들에서, MM-CM1-CM2 기질 연접부 및 CM1-CM2 기질-AB 연접부 중 하나 이상, 또는 이들 둘 다에서 유연성을 제공하도록 하나 이상의 링커, 예를 들면, 유연성 링커를 활성화가능한 구축물 내로 삽입하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, AB, MM 및/또는 CM1-CM2 기질은 원하는 유연성을 제공하기 위해 충분한 수의 잔기 (예를 들면, Gly, Ser, Asp, Asn, 특히 Gly 및 Ser, 구체적으로 Gly)를 함유하지 않을 수 있다. 따라서, 이러한 활성화가능한 항체 구축물의 전환가능한 표현형은 유연성 링커를 제공하기 위해 하나 이상의 아미노산의 도입으로부터 이익을 얻을 수 있다. 추가로, 이하에 기재된 바와 같이, 활성화가능한 항체가 입체구조적으로 구속된 구축물로서 제공되는 경우, 유연성 링커는 비절단된 활성화가능한 항체에서 고리형 구조의 형성 및 유지를 용이하게 하기 위해 작동가능하게 삽입될 수 있다.

[0210] 예를 들면, 특정 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 하기 식들 중 하나를 포함한다(이때, 하기 식들은 N-말단에서 C-말단 방향 또는 C-말단에서 N-말단 방향으로 아미노산 서열을 나타낸다):

[0211] (MM)-L1-(CM1-CM2 기질)-(AB)

[0212] (MM)-(CM1-CM2 기질)-L2-(AB)

[0213] (MM)-L1-(CM1-CM2 기질)-L2-(AB)

[0214] 상기 식에서, MM, CM1-CM2 기질 및 AB는 상기 정의된 바와 같고; L1 및 L2는 각각 독립적으로 및 임의적으로 존재하거나 부재하고, 적어도 1개의 유연성 아미노산(예를 들면, Gly)을 포함하는 동일한 또는 상이한 유연성 링커이다. 추가로, 상기 식들은 활성화가능한 항체 요소들의 N-말단 또는 C-말단에 위치할 수 있는 추가 아미노산 서열을 제공한다. 예로는 표적화 모이어티(예를 들면, 표적 조직에 존재하는 세포의 수용체에 대한 리간드) 및 혈청 반감기 연장 모이어티(예를 들면, 혈청 단백질, 예컨대, 면역글로불린(예를 들면, IgG) 또는 혈청 알부민(예를 들면, 인간 혈청 알부민(HAS)에 결합하는 폴리펩티드)가 있으나, 이들로 한정되지 않는다.

[0215] CM1-CM2 기질은 약 0.001-1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$ 또는 적어도 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1250 또는 1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$의 속도

로 적어도 하나의 MMP에 의해 특이적으로 절단되고, 약 0.001-1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$ 또는 적어도 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1250 또는 1500 x 10^4 $M^{-1}S^{-1}$의 속도로 적어도 하나의 SP에 의해 특이적으로 절단된다.

[0216] 효소에 의한 특이적 절단을 위해, 효소와 CM1-CM2 기질 사이의 접촉이 이루어진다. MM에 커플링된 AB 및 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체가 표적 및 충분한 효소 활성의 존재 하에 있을 때, CM1-CM2 기질은 절단될 수 있다. 충분한 효소 활성은 CM1-CM2 기질과 접촉하고 절단을 수행하는 효소의 능력을 지칭할 수 있다. 효소가 CM1-CM2 기질의 근처에 존재할 수 있으나 효소의 다른 세포 인자 또는 단백질 변경 때문에 절단할 수 없다는 것이 용이하게 예상될 수 있다.

[0217] 본원에 기재된 조성물에서 사용되기에 적합한 링커는 일반적으로 AB와 표적의 결합의 억제를 용이하게 하기 위해 변경된 AB 또는 활성화가능한 항체의 유연성을 제공하는 링커이다. 이러한 링커는 일반적으로 유연성 링커로서 지칭된다. 적합한 링커는 용이하게 선택될 수 있고 임의의 적합한 상이한 길이, 예컨대, 4개 아미노산 내지 10개 아미노산, 5개 아미노산 내지 9개 아미노산, 6개 아미노산 내지 8개 아미노산, 또는 7개 아미노산 내지 8개 아미노산을 포함하는 1개 아미노산(예를 들면, Gly) 내지 20개 아미노산, 2개 아미노산 내지 15개 아미노산, 3개 아미노산 내지 12개 아미노산 길이를 가질 수 있고, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0218] 예시적인 유연성 링커는 글리신 중합체$(G)_n$, 글리신-세린 중합체(예를 들면, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 381) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 382)을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 당분야에서 공지되어 있는 다른 유연성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 상대적으로 비구조화되므로, 성분들 사이의 중성 연결제(tether)로서 기여할 수 있다. 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 phi-psi 공간에 접근하고, 보다 긴 측쇄를 가진 잔기보다 훨씬 더 제한된다(문헌(Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992)) 참조). 예시적인 유연성 링커는 Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 383), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 384), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 385), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 386), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 387), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 388) 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 통상의 기술을 가진 당업자는 링커가 유연성 링커뿐만 아니라 덜 유연한 구조를 부여하여 원하는 활성화가능한 항체 구조를 제공하는 하나 이상의 부분도 포함할 수 있도록 활성화가능한 항체의 디자인이 전체적으로 또는 부분적으로 유연한 링커를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체에 접합된 물질도 포함한다. 일부 실시양태에서, 접합된 물질은 치료제, 예컨대, 소염제 및/또는 항신생물성 물질이다. 이러한 실시양태에서, 물질은 활성화가능한 항체의 탄수화물 모이어티에 접합되고, 예를 들면, 일부 실시양태에서, 이때 탄수화물 모이어티는 활성화가능한 항체에서 항체 또는 항원 결합 단편의 항원 결합 영역 외부에 위치한다. 일부 실시양태에서, 물질은 활성화가능한 항체에서 항체 또는 항원 결합 단편의 설프하이드릴 기에 접합된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 물질은 세포독성 물질, 예컨대, 독소(예를 들면, 세균, 진균, 식물 또는 동물 유래의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편) 또는 방사성동위원소(즉, 방사성접합체)이다.

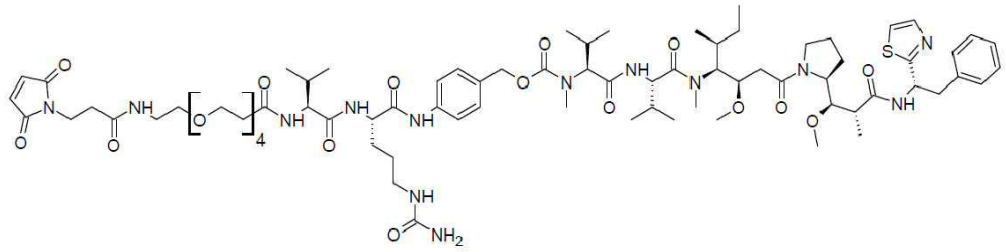
[0221] 일부 실시양태에서, 물질은 검출가능한 모이어티, 예를 들면, 표지 또는 다른 마커이다. 예를 들면, 물질은 방사성표지된 아미노산, 표시된 아비딘(광학적 방법 또는 칼로리미터법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 하나 이상의 바이오티닐 모이어티, 하나 이상의 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 하나 이상의 형광 표지, 하나 이상의 효소 표지, 및/또는 하나 이상의 화학발광 물질이거나 이들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 스페이서 분자에 의해 부착된다.

[0222] 또한, 본 개시는 세포독성 물질, 예컨대, 독소(예를 들면, 세균, 진균, 식물 또는 동물 유래의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편) 또는 방사성동위원소(즉, 방사성접합체)에 접합된 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 적합한 세포독성 물질은 예를 들면, 돌라스타틴 및 이의 유도체(예를 들면, 아우리스타틴 E, AFP, MMAF, MMAE, MMAD, DMAF, DMAE)를 포함한다. 예를 들면, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 또는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 3에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부

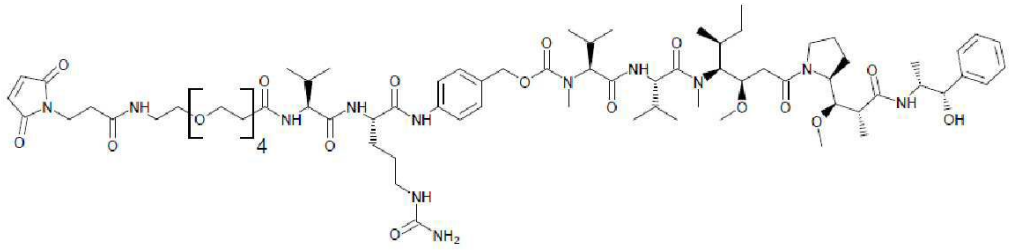
실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0223] 일부 실시양태에서, 물질은 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커 또는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용함으로써 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 물질은 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 사용함으로써 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 물질은 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용함으로써 AB에 연결된다. 일부 실시양태에서, 물질은 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카보닐 링커를 사용함으로써 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이고, 이 링커 적재물 구축물은 본원에서 "vc-MMAD"로서 지칭된다. 일부 실시양태에서, 물질은 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카보닐 링커를 사용함으로써 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이고, 이 링커 적재물 구축물은 본원에서 "vc-MMAE"로서 지칭된다. vc-MMAD 및 vc-MMAE의 구조는 아래에 표시되어 있다:

vc-MMAD:



vc-MMAE:



[0224]

[0225] 사용될 수 있는 효소 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모덱신 A 쇄, 알파-사르신, 알류라이테스 포르디이(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 파이톨라카 아메리카나(Phytolaca americana) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함한다. 다양한 방사성핵종들이 방사성접합된 항체의 제조를 위해 사용될 수 있다. 예로는 ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y 및 ^{186}Re가 있다.

[0226] 항체와 세포독성 물질의 접합체는 다양한 이작용성 단백질-커플링제, 예컨대, N-석신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예컨대, 디메틸 아디피미데이트 HCL), 활성 에스테르(예컨대, 디석신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예컨대, 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대, 톨리엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용함으로써 제조된다. 예를 들면, 리신 면역독소는 문헌(Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987))에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 방사성뉴클레오티드와 항체의 접합을 위한 예시적인 킬레이팅제이다(PCT 공보 제WO94/11026호 참조).

[0227] 표 3은 본원에 기재된 개시에서 사용될 수 있으나 결코 배타적 목록이 아닌 예시적인 약제들의 일부를 나열한다.

[0228] [표 3]

접합을 위한 예시적인 약제

세포독성 물질

아우리스타틴	터보스타틴
아우리스타틴 E	펜스타틴
모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)	하이드록시펜스타틴
모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)	스폰기스타틴 5
데스메틸 아우리스타틴 E(DMAE)	스폰기스타틴 7
아우리스타틴 F	할리스타틴 1
모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)	할리스타틴 2
데스메틸 아우리스타틴 F(DMAF)	할리스타틴 3
아우리스타틴 유도체, 예를 들면, 이의 아미드	변경된 브리오스타틴
아우리스타틴 티라민	할로콤스타틴
아우리스타틴 퀴놀린	피롤로벤즈이미다졸(PBI)
돌라스타틴	시브로스타틴 6
돌라스타틴 유도체	독살리포름
돌라스타틴 16 DmJ	안쓰라사이클린 유사체
돌라스타틴 16 Dpv	
메이탄시노이드, 예를 들면, DM-1; DM-4	
메이탄시노이드 유도체	세마도틴 유사체(CemCH2-SH)
듀오카마이신	슈도모나스 독소 A(PE38) 변이체
듀오카마이신 유도체	슈도모나스 독소 A(ZZ-PE38) 변이체
알파-아마니틴	ZJ-101
안쓰라사이클린	OSW-1
독소루비신	O6-벤질구아닌의 4-니트로벤질옥시카보닐 유도체
다우노루비신	토포이소머라제 억제제
브리오스타틴	헤미아스털린
캄토테신	세팔로탁신
캄토테신 유도체	호모해링토닌
7-치환된 캄토테신	피롤로벤조디아제핀(PBD)
10,11-디플루오로메틸렌디옥시캄토테신	피롤로벤조디아제핀(PBD) 이량체
콤브레타스타틴	작용화된 피롤로벤조디아제핀
데브로모아플라이시아톡신	작용화된 피롤로벤조디아제핀 이량체
카할라라이드-F	칼리케아미신
디스코데르몰라이드	포도필로톡신
엑테이나스시딘	탁산
	빈카 알칼로이드

항바이러스제

아사이클로비르	접합가능한 검출 시약
비라 A	플루오레세인 및 이의 유도체
심메트렐	플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC)

항진균제

나이스타틴	방사성약제
	^{125}I

[0229]

추가 항-신생물성 물질
아드리아마이신
세루비딘
블레오마이신
알케란
벨반
온코빈
플루오로우라실
메토트렉세이트
티오테파
비스안트렌
노반트론
티오구아닌
프로카라비진
사이타라빈

항균제
아미노글리코사이드
스트렙토마이신
네오마이신
카나마이신
아미카신
젠타미신
토브라마이신
스트렙토마이신 B
스펙티노마이신
암피실린
설파닐아미드
폴리믹신
클로람페니콜

^{131}I
^{89}Zr
^{111}In
^{123}I
^{131}In
^{99m}Tc
^{201}Tl
^{133}Xe
^{11}C
^{62}Cu
^{18}F
^{68}Ga
^{13}N
^{15}O
^{38}K
^{82}Rb
^{99m}Tc(테크네튬)

중금속
바륨
금
백금

항-마이코플라스마성 물질
타일로신
스펙티노마이신

[0230]

[0231] 당분야에서 통상의 기술을 가진 자는 매우 다양한 가능한 모이어티들이 본 개시의 생성된 항체에 커플링될 수 있다는 것을 인식할 것이다(예를 들면, 문헌("Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr (eds), Carger Press, New York, (1989))(이의 전체 내용은 본원에 참고로 도입됨) 참조).

[0232] 항체 및 다른 모이어티가 그들의 각각의 활성을 보유하는 한, 커플링은 2개의 분자들에 결합할 임의의 화학반응에 의해 달성될 수 있다. 이 연결은 많은 화학적 기작들, 예를 들면, 공유 결합, 친화성 결합, 인터칼레이션(intercalation), 배위(coordinate) 결합 및 착물형성을 포함할 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 결합은 공유 결합이다. 공유 결합은 기존 측쇄의 직접적인 축합 또는 외부 가교 분자의 도입에 의해 달성될 수 있다. 많은 2가 또는 다가 연결제들이 단백질 분자, 예컨대, 본 개시의 항체를 다른 분자에 커플링시키는 데 유용하다. 예를 들면, 대표적인 커플링제는 유기 화합물, 예컨대, 티오에스테르, 카보디이미드, 석신이미드 에스테르, 디이소시아네이트, 글루타르알데하이드, 디아조벤젠 및 헥사메틸렌 디아민을 포함할 수 있다. 이 목록은 당분야에서 공지되어 있는 다양한 클래스의 커플링제들을 배제하기 위한 것이 아니고, 오히려 보다 더 흔한 커플링제들을 예시한다(문헌(Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133:1335-2549 (1984)); 문헌(Jansen et al., Immunological Reviews 62:185-216 (1982)); 및 문헌(Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)) 참조).

[0233] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법 이외에, 접합된 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 서열에 삽입되어 있거나 다른 방식으로 포함되어 있는 변경된 아미노산 서열을 통해 부위 특이적 접합을 위해 변경될 수도 있다. 이 변경된 아미노산 서열은 접합된 활성화가능한 항체 내에서의 접합된 물질의 조절된 배치 및/또는 용량을 허용하도록 디자인된다. 예를 들면, 활성화가능한 항체는 반응성 티올 기를 제공하고 단백질 폴딩 및 조립에 부정적으로 영향을 미치지 않을 뿐만 아니라 항원 결합도 변경시키지 않는 시스테인 치환을 경쇄 및 중쇄 상의 위치에서 포함하도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 접합을 위한 적합한 부위를 제공하기 위해 하나 이상의 비-천연 아미노산 잔기를 활성화가능한 항체 내에 포함하거나 다른 방식으로 도입하도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 효소에 의해 활성화가능한 펩티드 서열을

활성화가능한 항체 서열 내에 포함하거나 다른 방식으로 도입하도록 조작될 수 있다.

[0234] 적합한 링커는 문헌에 기재되어 있다(예를 들면, MBS(M-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스테르)의 사용을 기술하는 문헌(Ramakrishnan, S. et al., Cancer Res. 44:201-208 (1984)) 참조). 올리고펩티드 링커에 의해 항체에 커플링된 할로겐첨가된 아세틸 하이드라자이드 유도체의 사용을 기술하는 미국 특허 제5,030,719호도 참조한다. 일부 실시양태에서, 적합한 링커는 (i) EDC(1-에틸-3-(3-디메틸아미노-프로필) 카보디이미드 하이드클로라이드; (ii) SMPT(4-석신이미딜옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)-톨루엔(Pierce Chem. Co., Cat. #21558G); (iii) SPDP(석신이미딜-6-[3-(2-피리딜디티오)프로피온아미도]헥사노에이트(Pierce Chem. Co., Cat #21651G); (iv) 설포-LC-SPDP(설포석신이미딜 6 [3-(2-피리딜디티오)-프로피안아미드]헥사노에이트(Pierce Chem. Co. Cat. #2165-G); 및 (v) EDC에 접합된 설포-NHS(N-하이드록시설포-석신이미드: Pierce Chem. Co., Cat. #24510)를 포함한다. 추가 링커는 SMCC, 설포-SMCC, SPDB 또는 설포-SPDB를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0235] 전술된 링커는 상이한 속성을 가짐으로써, 상이한 물리-화학적 성질을 가진 접합체를 유발하는 성분을 함유한다. 예를 들면, 알킬 카복실레이트의 설포-NHS 에스테르는 방향족 카복실레이트의 설포-NHS 에스테르보다 더 안정하다. NHS-에스테르 함유 링커는 설포-NHS 에스테르보다 더 낮은 가용성을 가진다. 추가로, 링커 SMPT는 입체장애를 가진 디설파이드 결합을 함유하고, 증가된 안정성을 가진 접합체를 형성할 수 있다. 디설파이드 연결이 시험관내에서 절단되어, 접합체가 덜 이용가능하게 되기 때문에, 디설파이드 연결은 일반적으로 다른 연결보다 덜 안정하다. 구체적으로, 설포-NHS는 카보디이미드 커플링의 안정성을 향상시킬 수 있다. 설포-NHS와 함께 사용될 때 카보디이미드 커플링(예컨대, EDC)은 카보디이미드 커플링 반응 단독보다 가수분해에 더 강한 내성을 가진 에스테르를 형성한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 링커는 절단될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단될 수 없다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 링커들이 존재한다. 2개 이상의 링커들은 모두 동일하고, 즉 절단될 수 있거나 절단될 수 없거나, 2개 이상의 링커들은 상이하고, 즉 적어도 하나는 절단될 수 있고 적어도 하나는 절단될 수 없다.

[0237] 본 개시는 물질을 AB에 부착시키는 여러 방법들을 이용한다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에의 부착, (b) AB의 설프하이드릴 기에의 부착, (c) AB의 아미노 기에의 부착, 또는 (d) AB의 카복실레이트 기에의 부착. 본 개시에 따르면, AB는 적어도 2개의 반응성 기들, 즉 AB와 반응하는 반응성 기 및 물질과 반응하는 반응성 기를 가진 중간 링커를 통해 물질에 공유 부착될 수 있다. 임의의 상용가능한 유기 화합물을 포함할 수 있는 링커는 AB(또는 물질)와의 반응이 AB 반응성 및 선택성에 불리하게 영향을 미치지 않도록 선택될 수 있다. 게다가, 물질에의 링커의 부착은 물질의 활성을 파괴하지 않을 것이다. 산화된 항체 또는 산화된 항체 단편과의 반응에 적합한 링커는 일차 아민, 이차 아민, 하이드라진, 하이드라자이드, 하이드록실아민, 페닐하이드라진, 세미카바자이드 및 티오세미카바자이드 기로 구성된 군으로부터 선택된 아민을 함유하는 링커를 포함한다. 이러한 반응성 작용기는 링커의 구조의 부분으로서 존재할 수 있거나, 이러한 기를 함유하지 않는 링커의 적합한 화학적 변경에 의해 도입될 수 있다.

[0238] 본 개시에 따르면, 환원된 AB에의 부착에 적합한 링커는 환원된 항체 또는 단편의 설프하이드릴 기와 반응할 수 있는 특정 반응성 기를 가진 링커를 포함한다. 이러한 반응성 기는 반응성 할로알킬 기(예를 들면, 할로아세틸 기를 포함함), p-머큐리벤조에이트 기 및 마이클-타입(Michael-type) 추가 반응을 할 수 있는 기(예를 들면, 문헌(Mitra and Lawton, 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110)에 기재된 유형의 말레이미드 및 기를 포함함)를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0239] 본 개시에 따르면, 산화되어 있지 않고 환원되어 있지 않은 AB에의 부착에 적합한 링커는 AB 내의 비변경된 라이신 잔기에 존재하는 일차 아미노 기와 반응할 수 있는 특정 작용기를 가진 링커를 포함한다. 이러한 반응성 기는 NHS 카복실산 또는 탄산 에스테르, 설포-NHS 카복실산 또는 탄산 에스테르, 4-니트로페닐 카복실산 또는 탄산 에스테르, 펜타플루오로페닐 카복실산 또는 탄산 에스테르, 아실 이미다졸, 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0240] 본 개시에 따르면, 산화되어 있지 않고 환원되어 있지 않은 AB에의 부착에 적합한 링커는 적합한 시약에 의해 활성화되어 있는, Ab 내의 아스파르테이트 또는 글루타메이트 잔기에 존재하는 카복실산 기와 반응할 수 있는 특정 작용기를 가진 링커를 포함한다. 적합한 활성화 시약은 추가된 NHS 또는 설포-NHS를 갖거나 갖지 않는 EDC, 및 카복스아미드 형성을 위해 사용된 다른 탈수제를 포함한다. 이 경우, 적합한 링커에 존재하는 작용기는 일차 아민, 이차 아민, 하이드라진, 하이드록실아민 및 하이드라자이드를 포함할 것이다.

[0241] 물질은 링커가 AB에 부착되기 전 또는 후에 링커에 부착될 수 있다. 특정 적용에서, 링커가 관련된 물질을 갖지 않은 상태로 존재하는 AB-링커 중간체를 먼저 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 그 다음, 구체적인 적용에 따라, 특정 물질이 링커에 공유 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, AB가 MM, CM1-CM2 기질 및 관련된 링커에 먼저 부착된 후, 접합 목적을 위해 링커에 부착된다.

[0242] 분지된 링커: 특정 실시양태에서, 물질의 부착을 위한 다중 부위를 가진 분지된 링커가 사용된다. 다중 부위 링커의 경우, AB에의 단일 공유 부착은 다수의 부위들에서 물질에 결합할 수 있는 AB-링커 중간체를 생성할 것이다. 상기 부위들은 물질이 부착될 수 있는 알데하이드 또는 설프하이드릴 기 또는 임의의 화학적 부위일 수 있다.

[0243] 일부 실시양태에서, 보다 더 높은 특이적 활성(또는 물질 대 AB의 보다 더 높은 비)은 단일 부위 링커를 AB 상의 복수의 부위들에 부착시킴으로써 달성될 수 있다. 이 복수의 부위들은 두 방법들 중 어느 한 방법에 의해 AB 내로 도입될 수 있다. 첫째, 동일한 AB에서 다수의 알데하이드 기들 및/또는 설프하이드릴 기들을 생성할 수 있다. 둘째, 링커에의 후속 부착을 위한 다수의 작용성 부위들을 가진 "분지된 링커"를 AB의 알데하이드 또는 설프하이드릴에 부착시킬 수 있다. 분지된 링커 또는 다중 부위 링커의 작용성 부위는 알데하이드 또는 설프하이드릴 기일 수 있거나, 링커가 부착될 수 있는 임의의 화학적 부위일 수 있다. 여전히 보다 더 높은 특이적 활성은 이들 두 방법들을 병용함으로써, 즉 AB 상의 여러 부위들에서 다중 부위 링커를 부착시킴으로써 수득될 수 있다.

[0244] 절단가능한 링커: 보체 시스템의 효소, 예컨대, 유로키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 트립신, 플라스민 또는 단백질분해 활성을 가진 또 다른 효소(그러나, 이들로 한정되지 않음)에 의한 절단에 민감한 펩티드 링커는 본 개시의 한 실시양태에서 사용될 수 있다. 본 개시의 한 방법에 따르면, 물질은 보체에 의한 절단에 민감한 링커를 통해 부착된다. 항체는 보체를 활성화시킬 수 있는 클래스로부터 선택된다. 따라서, 항체-물질 접합체는 보체 캐스케이드(cascade)를 활성화시키고 표적 부위에서 물질을 방출한다. 본 개시의 또 다른 방법에 따르면, 물질은 단백질분해 활성을 가진 효소, 예컨대, 유로키나제, 조직 플라스미노겐 활성화제, 플라스민 또는 트립신에 의한 절단에 민감한 링커를 통해 부착된다. 이 절단가능한 링커는 세포외 독소, 예를 들면, 비-한정적 예로써, 표 3에 제시된 세포외 독소들 중 임의의 세포외 독소를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체에 유용하다.

[0245] 절단가능한 링커 서열의 비-한정적 예는 표 4에 제공되어 있다.

[0246] [표 4]

접합을 위한 예시적인 링커 서열

절단가능한 서열의 유형	아미노산 서열
플라스민 절단가능한 서열	
전구-유로키나제	PRFKIIGG(서열번호 319)
	PRFRIIGG(서열번호 320)
TGFβ	SSRHRRALD(서열번호 321)
플라스미노겐	RKSSIIIRMRDVVL(서열번호 322)
스타필로키나제	SSSFDKGKYKKGDDA(서열번호 323)
	SSSFDKGKYKRGDDA(서열번호 324)
인자 Xa 절단가능한 서열	IEGR(서열번호 325)
	IDGR(서열번호 326)
	GGSIDGR(서열번호 327)
MMP 절단가능한 서열	
젤라티나제 A	PLGLWA(서열번호 328)
콜라게나제 절단가능한 서열	
소 피부 콜라겐(α1(I) 쇄)	GPQGIAGQ(서열번호 329)
소 피부 콜라겐(α2(I) 쇄)	GPQGLLGA(서열번호 330)
소 연골 콜라겐(α1(II) 쇄)	GIAGQ(서열번호 331)
인간 간 콜라겐(α1(III) 쇄)	GPLGIAGI(서열번호 332)
인간 α_2M	GPEGLRVG(서열번호 333)
인간 PZP	YGAGLGVV(서열번호 334)
	AGLGVVER(서열번호 335)
	AGLGISST(서열번호 336)
래트 α_1M	EPQALAMS(서열번호 337)
	QALAMSAI(서열번호 338)
래트 α_2M	AAYHLVSQ(서열번호 339)
	MDAFLESS(서열번호 340)
래트 α_1I_3(2J)	ESLPVVAV(서열번호 341)
래트 α_1I_3(27J)	SAPAVESE(서열번호 342)
인간 섬유모세포 콜라게나제	DVAQFVLT(서열번호 343)
(자가분해성 절단)	VAQFVLTE(서열번호 344)
	AQFVLTEG(서열번호 345)
	PVQPIGPQ(서열번호 346)

[0247]

[0248] 추가로, 물질은 디설파이드 결합(예를 들면, 시스테인 분자 상의 디설파이드 결합)을 통해 AB에 부착될 수 있다. 많은 종양들이 높은 수준의 글루타티온(환원제)을 천연적으로 방출하기 때문에, 이것은 전달 부위에서 물질을 후속 방출하면서 디설파이드 결합을 환원시킬 수 있다. 일부 특정 실시양태에서, CM1-CM2 기질을 변경시킬 환원제는 접합된 활성화가능한 항체의 링커도 변경시킬 것이다.

[0249] 스페이서 및 절단가능한 요소: 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 물질과 AB 사이의 공간을 최적화하는 방식으로 링커를 구축할 필요가 있을 수 있다. 이것은 하기 일반 구조의 링커의 사용에 의해 달성될 수 있다:

[0250] $W-(CH_2)_n-Q$

[0251] 상기 식에서,

[0252] W는 --NH--CH_2-- 또는 --CH_2--이고;

[0253] Q는 아미노산 또는 펩티드이고;

[0254] n은 0 내지 20의 정수이다.

[0255] 일부 실시양태에서, 링커는 스페이서 요소 및 절단가능한 요소를 포함할 수 있다. 스페이서 요소는 절단가능한 요소가 절단을 담당하는 효소에 더 잘 접근할 수 있도록 절단가능한 요소를 AB의 코어로부터 멀리 위치시키는 데 기여한다. 전술된 분지된 링커들 중 일부는 스페이서 요소로서 기여할 수 있다.

[0256] 이 논의 전체에 걸쳐, 물질에의 링커의 부착(또는 절단가능한 요소에의 스페이서 요소의 부착, 또는 물질에의 절단가능한 요소의 부착)은 특정 부착 또는 반응 방식일 필요가 없다는 것을 이해해야 한다. 적합한 안정성 및 생물학적 상용성의 생성물을 제공하는 임의의 반응이 허용될 수 있다.

[0257] 혈청 보체 및 링커의 선택: 본 개시의 한 방법에 따르면, 물질의 방출이 요구될 때, 보체를 활성화시킬 수 있는 클래스의 항체인 AB가 사용된다. 생성된 접합체는 항원에 결합하는 능력 및 보체 캐스케이드를 활성화시키는 능력 둘 다를 보유한다. 따라서, 본 개시의 이 실시양태에 따르면, 물질은 절단가능한 링커 또는 절단가능한 요소의 한 말단에 연결되고, 링커 기의 다른 말단은 AB 상의 특정 부위에 부착된다. 예를 들면, 물질이 하이드록시기 또는 아미노 기를 가진 경우, 이 물질은 각각 에스테르 또는 아미드 결합을 통해 펩티드, 아미노산 또는 다른 적합하게 선택된 링커의 카복시 말단에 부착될 수 있다. 예를 들면, 이러한 물질은 카보디미드 반응을 통해 링커 펩티드에 부착될 수 있다. 물질이 링커에의 부착을 방해할 작용기를 함유하는 경우, 이 방해 작용기는 부착 전에 차단될 수 있고 일단 생성물 접합체 또는 중간체가 제조되면 탈차단될 수 있다. 그 다음, 링커의 반대 또는 아미노 말단은 보체를 활성화시킬 수 있는 AB에의 결합을 위해 직접적으로 사용되거나 추가 변경 후 사용된다.

[0258] 링커(또는 링커의 스페이서 요소)는 임의의 원하는 길이를 가질 수 있고, 링커의 한 말단은 활성화가능한 항체의 AB 상의 특정 부위에 공유 부착될 수 있다. 링커 또는 스페이서 요소의 다른 말단은 아미노산 또는 펩티드 링커에 부착될 수 있다.

[0259] 따라서, 이 접합체가 보체의 존재 하에서 항원에 결합할 때, 물질을 링커에 부착시키는 아미드 또는 에스테르 결합이 절단되어, 물질을 그의 활성 형태로 방출할 것이다. 이 접합체는 대상체에게 투여될 때 표적 부위에서 물질의 전달 및 방출을 달성할 것이고, 표 3에 제시되어 있으나 표 3의 물질들로 한정되지 않는 약제, 항생제, 항대사물질, 항증식제 등의 생체내 전달에 특히 효과적이다.

[0260] 보체 활성화 없는 방출을 위한 링커: 표적화된 전달의 또 다른 적용에서, 보체 캐스케이드의 활성화가 궁극적으로 표적 세포를 용해시킬 것이기 때문에 보체 활성화 없는 물질의 방출이 요구된다. 따라서, 이 방법은 물질의 전달 및 방출이 표적 세포를 사멸시키지 않으면서 달성되어야 할 때 유용하다. 이것은 세포 매개자, 예컨대, 호르몬, 효소, 코르티코스테로이드, 뉴로트랜스미터, 유전자 또는 효소를 표적 세포에 전달하는 것이 요구될 때 목적이다. 이 접합체는 물질을, 혈청 프로테아제에 의한 절단에 다소 민감한 링커를 통해 보체를 활성화시킬 수 없는 AB에 부착시킴으로써 제조될 수 있다. 이 접합체가 개체에게 투여될 때, 항원-항체 복합체는 신속히 형성될 것인 반면, 물질의 절단은 느리게 일어남으로써, 표적 부위에서 화합물을 방출할 것이다.

[0261] 생화학적 가교링커: 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 특정 생화학적 가교링커를 사용함으로써 하나 이상의 치료제에 접합될 수 있다. 가교연결 시약은 2개의 상이한 분자들의 작용기들을 함께 묶는 분가 가교를 형성한다. 단계적 방식으로 2개의 상이한 단백질들을 연결하기 위해, 원치 않는 단독중합체 형성을 제거하는 이종-이작용성 가교링커가 사용될 수 있다.

[0262] 라이소좀 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커, 예를 들면, Val-Cit, Val-Ala 또는 다른 디펩티드도 유용하다. 추가로, 라이소좀의 낮은 pH 환경에서 절단될 수 있는 산-불안정성 링커, 예를 들면, 비스-시알릴 에테르가 사용될 수 있다. 다른 적합한 링커는 카텝신-불안정성 기질, 특히 산성 pH에서 최적 기능을 보이는 카텝신-불안정성 기질을 포함한다.

[0263] 예시적인 이종-이작용성 가교링커는 표 5에 언급되어 있다.

[0264] [표 5]

예시적인 이종-이작용성 가교링커

이종-이작용성 가교링커			
링커	반응성	장점 및 적용	가교연결 후 스페이서 아암 길이(옹스트롬)
SMPT	일차 아민 설프하이드릴	보다 더 큰 안정성	11.2 Å
SPDP	일차 아민 설프하이드릴	티올화 절단가능한 가교연결	6.8 Å
LC-SPDP	일차 아민 설프하이드릴	연장된 스페이서 아암	15.6 Å
설포-LC-SPDP	일차 아민 설프하이드릴	연장제 스페이서 아암 수용성	15.6 Å
SMCC	일차 아민 설프하이드릴	안정한 말레이미드 반응성기 효소-항체 접합 햅텐-담체 단백질 접합	11.6 Å
설포-SMCC	일차 아민 설프하이드릴	안정한 말레이미드 반응성기 수용성 효소-항체 접합	11.6 Å
MBS	일차 아민 설프하이드릴	효소-항체 접합 햅텐-담체 단백질 접합	9.9 Å
설포-MBS	일차 아민 설프하이드릴	수용성	9.9 Å
SIAB	일차 아민 설프하이드릴	효소-항체 접합	10.6 Å
설포-SIAB	일차 아민 설프하이드릴	수용성	10.6 Å
SMPB	일차 아민 설프하이드릴	연장된 스페이서 아암 효소-항체 접합	14.5 Å
설포-SMPB	일차 아민 설프하이드릴	연장된 스페이서 아암 수용성	14.5 Å
EDE/설포-NHS	일차 아민 카복실 기	햅텐-담체 접합	0
ABH	탄수화물 비선택적	당 기와 반응함	11.9 Å

[0265]

[0266] 절단불가능한 링커 또는 직접적인 부착: 본 개시의 일부 실시양태에서, 접합체는 물질이 표적에 전달되되, 방출되지 않도록 디자인될 수 있다. 이것은 직접적으로 또는 절단불가능한 링커를 통해 물질을 AB에 부착시킴으로써 달성될 수 있다.

[0267] 이 절단불가능한 링커는 본원에 기재된 방법에 의한 AB에의 부착에 후속적으로 사용될 수 있는 작용기를 포함하도록 변경될 수 있는 아미노산, 펩티드, D-아미노산 또는 다른 유기 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 유기 링커에 대한 일반적인 식은 다음과 같을 수 있다:

[0268] $W-(CH_2)_n-Q$

[0269] 상기 식에서,

[0270] W는 --NH--CH_2-- 또는 --CH_2--이고;

[0271] Q는 아미노산 또는 펩티드이고;

[0272] n은 0 내지 20의 정수이다.

[0273] 절단불가능한 접합체: 일부 실시양태에서, 화합물은 보체를 활성화시키지 않는 AB에 부착될 수 있다. 보체를 활

성화시킬 수 없는 AB를 사용할 때, 이 부착은 활성화된 보체에 의한 절단에 민감한 링커의 사용, 또는 활성화된 보체에 의한 절단에 민감하지 않은 링커의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0274] 본원에 개시된 항체는 면역리포좀으로서 제형화될 수도 있다. 항체를 함유하는 리포좀은 당분야에서 공지되어 있는 방법, 예컨대, 문헌(Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985)); 문헌(Hwang et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980)); 및 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호에 기재된 방법에 의해 제조된다. 향상된 순환 시간을 가진 리포좀은 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다.

[0275] 특히 유용한 리포좀은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 액체 조성물을 사용한 역상 증발 방법에 의해 생성될 수 있다. 리포좀은 소정의 공극 크기의 필터를 통해 압출되어 원하는 직경을 가진 리포좀을 생성한다. 본 개시의 항체의 Fab' 단편은 디설파이드-교환 반응을 통해 문헌(Martin et al., J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982))에 기재된 바와 같이 리포좀에 접합될 수 있다.

[0276] 정의:

[0277] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본 개시와 관련하여 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 용어 "한" 물질 또는 "하나의" 물질은 하나 이상의 그 물질을 지칭한다. 예를 들면, 한 화합물은 하나 이상의 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "한", "하나의", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 추가로, 문맥에 의해 달리 요구되지 않은 한, 단수형 용어는 복수형 용어를 포함할 것이고, 복수형 용어는 단수형 용어를 포함할 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 세포 및 조직 배양, 분자생물학, 및 단백질 및 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 화학 및 혼성화와 관련하여 사용된 명명법 및 이들의 기법은 당분야에서 잘 공지되어 있고 통상적으로 사용되는 명명법 및 기법이다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들면, 전기천공, 지질감염)을 위해 표준 기법이 이용된다. 효소 반응 및 정제 기법은 제조자의 설명서에 따라 수행되거나, 당분야에서 통상적으로 달성된 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 수행된다. 상기 기법 및 절차는 일반적으로 당분야에서 잘 공지되어 있는 통상적인 방법에 따라 수행되고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되어 있고 논의되어 있는 다양한 일반적인 참고문헌들 및 보다 구체적인 참고문헌들에 기재된 바와 같이 수행된다. 예를 들면, 문헌(Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)))을 참조한다. 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의약 및 약품 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 이들의 실험 절차 및 기법은 당분야에서 잘 공지되어 있고 통상적으로 사용되는 명명법, 및 실험 절차 및 기법이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제형화 및 전달, 및 환자의 치료를 위해 표준 기법이 이용된다.

[0278] 본 개시에 따라 사용될 때, 달리 표시되어 있지 않은 한, 하기 용어들은 하기 의미를 가진 것으로 이해될 것이다.

[0279] 본원에서 사용될 때, 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린(Ig) 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 항원에 특이적으로 결합하는(항원과 면역반응하는) 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 지칭한다. "특이적으로 결합하는" 또는 "면역반응하는" 또는 "면역특이적으로 결합하는"은 항체가 원하는 항원의 하나 이상의 항원성 결정인자와 반응하고 다른 폴리펩티드와 반응하지 않거나 훨씬 더 낮은 친화성($K_d > 10^{-6}$)으로 결합한다는 것을 의미한다. 항체는 다중클론, 단일클론, 키메라, 도메인 항체, 단일 쇄, Fab 및 $F(ab')_2$ 단편, scFv, 및 Fab 발현 라이브러리를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

[0280] 기본적인 항체 구조 유닛은 사량체를 포함하는 것으로 공지되어 있다. 각각의 사량체는 각각 1개의 "경쇄"(약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄"(약 50 내지 70 kDa)를 가진 2쌍의 동일한 폴리펩티드 쇄들로 구성된다. 각각의 쇄의 아미노-말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100개 내지 110개 또는 보다 많은 수의 아미노산들의 가변 영역을 포함한다. 각각의 쇄의 카복시-말단 부분은 주로 이펙터 기능을 담당하는 불변 영역을 정의한다. 일반적으로, 인간으로부터 수득된 항체 분자는 분자에 존재하는 중쇄의 성질에 의해 서로 상이한 클래스 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD 중 임의의 클래스를 의미한다. 일부 클래스들은 서브클래스, 예컨대, IgG_1, IgG_2 등도 가진다. 나아가, 인간에서, 경쇄는 카파 쇄 또는 람다 쇄일 수 있다.

[0281] 본원에서 사용될 때, 용어 "단일클론 항체"(mAb) 또는 "단일클론 항체 조성물"은 독특한 경쇄 유전자 생성물 및 독특한 중쇄 유전자 생성물로 구성된 항체 분자의 한 분자 종만을 함유하는 항체 분자들의 집단을 지칭한다. 구체적으로, 단일클론 항체의 상보성 결정 영역들(CDR들)은 상기 집단의 모든 분자들에서 동일하다. MAb는 그에

대한 독특한 결합 친화성을 특징으로 하는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유한다.

[0282] 용어 "항원 결합 부위" 또는 "결합 부분"은 항원 결합에 참여하는 면역글로불린 분자의 일부를 지칭한다. 항원 결합 부위는 중쇄("H") 및 경쇄("L")의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역"으로서 지칭되는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내의 3개의 고도로 산재된 스트레치들은 "골격 영역들" 또는 "FR들"로서 공지되어 있는 보다 더 보존된 플랭킹 스트레치들 사이에 놓여 있다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린 내의 초가변 영역들 사이에서 천연적으로 발견되고 이러한 초가변 영역들과 인접한 아미노산 서열을 지칭한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개 초가변 영역들 및 중쇄의 3개 초가변 영역들은 항원 결합 표면을 형성하도록 3차원적 공간에서 서로에 대해 상대적으로 배치되어 있다. 항원 결합 표면은 결합된 항원의 3차원적 표면과 상보적이고, 중쇄 및 경쇄 각각의 3개 초가변 영역들은 "상보성 결정 영역들" 또는 "CDR들"로서 지칭된다. 아미노산은 문헌(Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))), 문헌(Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)), 또는 문헌(Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989))의 정의에 따라 각각의 도메인에 배정된다.

[0283] 본원에서 사용될 때, 용어 "에피토프"는 면역글로불린, scFv 또는 T 세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정인자를 포함한다. 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T 세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정인자를 포함한다. 에피토프성 결정인자는 통상적으로 분자의 화학적 활성 표면 기, 예컨대, 아미노산 또는 당 측쇄로 구성되고, 통상적으로 3차원적 구조 특성뿐만 아니라 특정 전하 특성도 가진다. 예를 들면, 항체는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단 펩티드에 대해 생성될 수 있다. 항체는 해리 상수가 1 μM 이하, 일부 실시양태에서 100 nM 이하, 일부 실시양태에서 10 nM 이하일 때 항원에 특이적으로 결합한다고 주장된다.

[0284] 본원에서 사용될 때, 용어 "특이적 결합", "면역학적 결합" 및 "면역학적 결합 성질"은 면역글로불린 분자와, 면역글로불린에 특이적인 항원 사이에 일어나는 유형의 비-공유 상호작용을 지칭한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도 또는 친화성은 상기 상호작용의 해리 상수(K_d)의 관점에서 표현될 수 있고, 이때 보다 더 작은 K_d는 보다 더 큰 친화성을 나타낸다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 성질은 당분야에서 잘 공지되어 있는 방법을 이용함으로써 정량될 수 있다. 이러한 한 방법은 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 단계를 수반하고, 이때 상기 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화성 및 양 방향으로 속도에 동등하게 영향을 미치는 기하학적 파라미터에 의존한다. 따라서, "결합 속도 상수"(K_{on}) 및 "해리 속도 상수"(K_{off}) 둘 다가 농도의 계산, 및 결합 및 해리의 실제 속도에 의해 측정될 수 있다(문헌(Nature 361:186-87 (1993)) 참조). K_{off}/K_{on}의 비는 친화성과 관련되지 않은 모든 파라미터들의 취소를 가능하게 하고 해리 상수 K_d와 동등하다(일반적으로, 문헌(Davies et al. (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473) 참조). 어세이, 예컨대, 방사성리간드 결합 어세이 또는 당분야에서 숙련된 자에게 공지되어 있는 유사한 어세이에 의해 측정된 결합 상수(K_d)가 1 μM 이하, 일부 실시양태에서 100 nM 이하, 일부 실시양태에서 10 nM 이하, 일부 실시양태에서 100 pM 이하 내지 약 1 pM일 때, 본 개시의 항체는 표적에 특이적으로 결합한다고 주장된다.

[0285] 본원에서 사용된 용어 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 게놈, cDNA 또는 합성 유래의 폴리뉴클레오티드 또는 이의 일부 조합물을 의미할 것이고, 이때 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 그의 기원에 의해 (1) "단리된 폴리뉴클레오티드"가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 관련되어 있지 않거나, (2) 자연에서 연결되어 있지 않은 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되어 있거나, (3) 보다 더 큰 서열의 일부로서 자연에서 존재하지 않는다. 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드는 본원에 제시된 중쇄 면역글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자, 및 본원에 제시된 경쇄 면역글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자를 포함한다.

[0286] 본원에서 언급된 용어 "단리된 단백질"은 cDNA, 재조합 RNA 또는 합성 유래의 단백질 또는 이의 일부 조합물을 의미하고, 이때 "단리된 단백질"은 그의 기원 또는 유도체화의 공급원에 의해 (1) 자연에서 발견되는 단백질과 관련되어 있지 않거나, (2) 동일한 공급원으로부터의 다른 단백질을 갖지 않거나, 예를 들면 뮤린 단백질을 갖지 않거나, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발현되거나, (4) 자연에서 존재하지 않는다.

[0287] 용어 "폴리펩티드"는 천연 단백질, 단편, 또는 폴리펩티드 서열의 유사체를 지칭하기 위한 일반 용어로서 본원에서 사용된다. 따라서, 천연 단백질, 단편 및 유사체는 폴리펩티드 속의 종이다. 본 개시에 따른 폴리펩티드는 본원에 제시된 중쇄 면역글로불린 분자 및 본원에 제시된 경쇄 면역글로불린 분자뿐만 아니라, 경쇄 면역글로불린 분자, 예컨대, 카파 경쇄 면역글로불린 분자와 함께 중쇄 면역글로불린 분자를 포함하는 조합물에 의해 형성

된 항체 분자, 및 이들의 단편 및 유사체도 포함한다.

[0288] 물체에 적용된, 본원에서 사용된 용어 "천연 생성"은 물체가 자연에서 발견될 수 있는 사실을 의미한다. 예를 들면, (바이러스를 포함하는) 유기체에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열은 자연에서 공급원으로부터 단리될 수 있고 실험실에서 사람에 의해 의도적으로 변경되어 있지 않거나 다른 방식으로 천연적으로 생성된다.

[0289] 본원에서 사용된 용어 "작동가능하게 연결되어 있는"은 기재된 성분들의 위치가 성분들로 하여금 그들의 의도된 방식으로 작용할 수 있게 하는 관계로 존재한다는 것을 의미한다. 코딩 서열에 "작동가능하게 연결되어 있는" 조절 서열은 코딩 서열의 발현이 조절 서열과 상용가능한 조건 하에서 달성되는 방식으로 라이게이션되어 있다.

[0290] 본원에서 사용된 용어 "조절 서열"은 그 자신에 라이게이션되어 있는 코딩 서열의 발현 및 프로세싱을 수행하는데 필요한 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 이러한 조절 서열의 성질은 원핵생물에서 숙주 유기체에 따라 상이하고, 이러한 조절 서열은 일반적으로 진핵생물에서 프로모터, 리보좀 결합 부위 및 전사 종결 서열을 포함하고, 일반적으로 이러한 조절 서열은 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함한다. 용어 "조절 서열"은 발현 및 프로세싱을 위해 필수적으로 존재하는 모든 성분들을 최소한으로 포함하기 위한 것이고, 그의 존재가 유리한 추가 성분, 예를 들면, 리더 서열 및 융합 파트너 서열도 포함할 수 있다. 본원에서 언급된 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드, 또는 이들 중 어느 한 유형의 뉴클레오티드의 변경된 형태인 적어도 10개 염기 길이의 뉴클레오티드를 의미한다. 상기 용어는 DNA의 단일 가닥 형태 및 이중 가닥 형태를 포함한다.

[0291] 본원에서 언급된 용어 "올리고뉴클레오티드"는 천연 생성 올리고뉴클레오티드 연결 및 비-천연 생성 올리고뉴클레오티드 연결에 의해 함께 연결된 천연 생성 뉴클레오티드 및 변경된 뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 200개 염기 이하의 길이를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서브세트이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 10개 내지 60개 염기 길이, 일부 실시양태에서 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 내지 40개 염기 길이를 가진다. 올리고뉴클레오티드는 예를 들면, 유전자 돌연변이체의 구축에 사용되기 위한 이중 가닥일 수 있지만, 올리고뉴클레오티드는 예를 들면, 프로브를 위한 단일 가닥이다. 본 개시의 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.

[0292] 본원에서 언급된 용어 "천연 생성 뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 언급된 용어 "변경된 뉴클레오티드"는 변경된 또는 치환된 당 기 등을 가진 뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 언급된 용어 "올리고뉴클레오티드 연결"은 올리고뉴클레오티드 연결, 예컨대, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀러로에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포라닐라데이트, 포스포론미데이트 등을 포함한다. 예를 들면, 문헌(LaPlanche et al. Nucl. Acids Res. 14:9081 (1986)); 문헌(Stec et al. J. Am. Chem. Soc. 106:6077 (1984)); 문헌(Stein et al. Nucl. Acids Res. 16:3209 (1988)); 문헌(Zon et al. Anti Cancer Drug Design 6:539 (1991)); 문헌(Zon et al. Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991))); 문헌(Stec et al. 미국 특허 제5,151,510호); 및 문헌(Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90:543 (1990))을 참조한다. 원하는 경우, 올리고뉴클레오티드는 검출을 위한 표지를 포함할 수 있다.

[0293] 본원에서 사용될 때, 20종의 보편적인 아미노산들 및 이들의 약어는 보편적인 용법을 따른다. 문헌(Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland7 Mass. (1991)))을 참조한다. 20종의 보편적인 아미노산들의 입체이성질체(예를 들면, D-아미노산), 비천연 아미노산, 예컨대, α-, α-이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 젖산, 및 다른 비통상적인 아미노산도 본 개시의 폴리펩티드에 적합한 성분일 수 있다. 비통상적인 아미노산의 예로는 4-하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트, ε-N,N,N-트리메틸라이신, ε-N-아세틸라이신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-하이드록시라이신, σ-N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산(예를 들면, 4-하이드록시프롤린)이 있다. 본원에서 사용된 폴리펩티드 표기법에서, 표준 용법 및 약정에 따라, 좌측 방향은 아미노-말단 방향이고, 우측 방향은 카복시-말단 방향이다.

[0294] 유사하게, 달리 특정되어 있지 않은 한, 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 말단은 5' 말단이고, 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5' 방향으로서 지칭된다. 신생 RNA 전사체의 5'에서 3' 추가의 방향은 전사 방향으로서 지칭되고, RNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 5' 말단에 대해 5' 방향으로 존재하는, DNA 가닥 상의 서열 영역은 "업스트림 서열"로서 지칭되고, RNA와 동일한 서열을 갖고 RNA 전사체의 3' 말단에 대해

3' 방향으로 존재하는, DNA 가닥 상의 서열 영역은 "다운스트림 서열"로서 지칭된다.

[0295] 폴리펩티드에 적용될 때, 용어 "실질적인 동일성"은 2개의 펩티드 서열들이 예컨대, 디폴트 갭 중량을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬되어 있을 때 적어도 80% 서열 동일성, 일부 실시양태에서 적어도 90% 서열 동일성, 일부 실시양태에서 적어도 95% 서열 동일성, 일부 실시양태에서 적어도 99% 서열 동일성을 공유한다는 것을 의미한다.

[0296] 일부 실시양태에서, 동일하지 않은 잔기 위치들은 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다.

[0297] 본원에 논의된 바와 같이, 아미노산 서열에서의 변이가 적어도 75%, 일부 실시양태에서 적어도 80%, 90%, 95%, 일부 실시양태에서 99%를 유지하는 한, 항체 또는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열에서의 미미한 변이는 본 개시에 의해 포괄되는 것으로서 고려된다. 구체적으로, 보존적 아미노산 교체가 고려된다. 보존적 교체는 그들의 측쇄에서 관련되어 있는 아미노산들의 패밀리 내에서 일어나는 보존적 교체이다. 유전적으로 코딩된 아미노산은 일반적으로 패밀리로 나누어진다: (1) 산성 아미노산은 아스파르테이트, 글루타메이트이고; (2) 염기성 아미노산은 라이신, 아르기닌, 히스티딘이고; (3) 비-극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이고; (4) 비하전된 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 쓰레오닌, 티로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 라이신, 세린 및 쓰레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 아미노산의 다른 패밀리는 (i) 지방족-하이드록시 패밀리인 세린 및 쓰레오닌; (ii) 아미드 함유 패밀리인 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 패밀리인 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 (iv) 방향족 패밀리인 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신을 포함한다. 예를 들면, 이소류신 또는 발린에 의한 류신의 단리된 교체, 글루타메이트에 의한 아스파르테이트의 단리된 교체, 세린에 의한 쓰레오닌의 단리된 교체, 또는 구조적으로 관련된 아미노산에 의한 아미노산의 유사한 교체는 특히, 이 교체가 골격 부위 내의 아미노산을 수반하지 않는 경우 생성된 분자의 결합 또는 성질에 주요 영향을 갖지 않을 것이라는 것을 예상하는 것이 타당하다. 아미노산 교체가 기능적 펩티드를 생성하는지는 폴리펩티드 유도체의 특정 활성을 분석함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 어세이는 본원에 상세히 기재되어 있다. 항체 또는 면역글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 단편 또는 유사체의 적합한 아미노-말단 및 카복시-말단은 기능적 도메인의 경계 근처에 존재한다. 구조적 도메인 및 기능적 도메인은 뉴클레오티드 및/또는 아미노산 서열 데이터와 공용 또는 전매특허 서열 데이터베이스의 비교에 의해 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 자동화된 비교 방법은 공지된 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에 존재하는 서열 모티프 또는 예상된 단백질 입체구조 도메인을 확인하는 데 이용된다. 공지된 3차원적 구조로 폴딩되는 단백질 서열을 확인하는 방법은 공지되어 있다(Bowie et al. Science 253:164 (1991)). 따라서, 상기 실시예는 당분야에서 숙련된 자가 본 개시에 따라 구조적 도메인 및 기능적 도메인을 정의하는 데 사용될 수 있는 서열 모티프 및 구조적 형상을 인식할 수 있다는 것을 입증한다.

[0298] 적합한 아미노산 치환은 (1) 단백질분해에 대한 민감성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 민감성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체를 형성하는 것에 대한 결합 친화성을 변경시키고, (4) 결합 친화성을 변경시키고, (5) 이러한 유사체의 다른 물리화학적 또는 기능적 성질을 부여하거나 변경시키는 아미노산 치환이다. 유사체는 천연 생성 펩티드 서열 이외의 서열의 다양한 뮤테인들(muteins)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일 또는 다중 아미노산 치환(예를 들면, 보존적 아미노산 치환)은 천연 생성 서열(예를 들면, 분자간 접촉을 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩티드의 부분)에서 만들어질 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 모 서열의 구조적 특성을 실질적으로 변화시키지 않아야 한다(예를 들면, 교체 아미노산은 모 서열에 존재하는 나선을 절단하거나 모 서열의 특징인 다른 유형의 이차 구조를 파괴하는 경향을 나타내지 않아야 한다). 당분야에서 인정된 폴리펩티드 이차 서열 및 삼차 서열의 예는 문헌(Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); and Thornton et at. Nature 354:105 (1991))에 기재되어 있다.

[0299] 본원에서 사용된 용어 "폴리펩티드 단편"은 아미노-말단 및/또는 카복시-말단 결실 및/또는 하나 이상의 내부 결실(들)을 가진 폴리펩티드를 지칭하나, 남은 아미노산 서열은 예를 들면, 전장 cDNA 서열로부터 유추된 천연 생성 서열 내의 상응하는 위치와 동일하다. 단편은 전형적으로 적어도 5개, 6개, 8개 또는 10개 아미노산 길이, 일부 실시양태에서 적어도 14개 아미노산 길이, 일부 실시양태에서 적어도 20개 아미노산 길이, 통상적으로 적어도 50개 아미노산 길이, 일부 실시양태에서 적어도 70개 아미노산 길이를 가진다. 본원에서 사용된 용어 "유사체"는 유추된 아미노산 서열의 일부와 실질적으로 동일하고 적합한 결합 조건 하에서 표적에 특이적으로 결합

하는 적어도 25개 아미노산들의 분절로 구성된 폴리펩티드를 지칭한다. 전형적으로, 폴리펩티드 유사체는 천연 생성 서열에 대한 보존적 아미노산 치환(또는 추가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20개 아미노산 길이, 일부 실시양태에서 적어도 50개 아미노산 길이 이상의 길이를 갖고, 종종 전장 천연 생성 폴리펩티드만큼 길 수 있다.

[0300] 용어 "물질(작용물질)"은 화학적 화합물, 화학적 화합물들의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 물질로부터 제조된 추출물을 의미하기 위해 본원에서 사용된다.

[0301] 본원에서 사용될 때, 용어 "표지" 또는 "표지된"은 예를 들면, 방사성표지된 아미노산을 도입함으로써, 또는 표시된 아비딘(예를 들면, 광학적 방법 및 칼로리미터법에 의해 검출될 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 바이오티닐 모이어티를 폴리펩티드에 부착시킴으로써 검출가능한 마커를 도입하는 것을 지칭한다. 특정 상황에서, 표지 또는 마커는 치료적 표지 또는 마커일 수도 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법들이 당분야에서 공지되어 있고 사용될 수 있다. 폴리펩티드를 위한 표지의 예로는 하기 표지들이 있으나, 이들로 한정되지 않는다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들면, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I), 형광 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란타나이드 인), 효소 표지(예를 들면, 호스라디쉬 퍼록시다제, p-갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광제, 바이오티닐기, 이차 레포터에 의해 인식된 소정의 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 류신 지퍼 쌍 서열, 이차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 실시양태에서, 표지는 잠재적 입체장애를 감소시키기 위해 다양한 길이의 스페이서 아암들에 의해 부착된다. 본원에서 사용된 용어 "약제 또는 약물"은 환자에게 적절하게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0302] 본원에서 다른 화학 용어는 문헌(The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)))에 의해 예시된 바와 같이 당분야에서 보편적인 용법에 따라 사용된다.

[0303] 본원에서 사용될 때, "실질적으로 순수한"은 목적 종이 존재하는 주된 종이다(즉, 몰 기준으로 조성물에서 임의의 다른 개별 종보다 더 풍부하다)는 것을 의미하고, 일부 실시양태에서 실질적으로 정제된 분획은 목적 종이 (몰 기준으로) 존재하는 모든 거대분자 종들의 적어도 약 50%를 구성하는 조성물이다.

[0304] 일반적으로, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종들의 약 80% 초과, 일부 실시양태에서 약 85%, 90%, 95% 및 99% 초과의 수준으로 목적 종을 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 목적 종은 본질적으로 균질할 때까지 정제되고(오염 종은 보편적인 검출 방법에 의해 조성물에서 검출될 수 없고), 이때 조성물은 본질적으로 단일 거대분자 종으로 구성된다.

[0305] 용어 환자는 인간 및 수의학 대상체를 포함한다.

[0306] 본 개시의 활성화가능한 항체는 소정의 표적, 예를 들면, 인간 표적 단백질에 특이적으로 결합한다. 본원에 기재된 활성화가능한 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 활성화가능한 항체도 본 개시에 포함된다.

[0307] 당분야에서 숙련된 자는 단일클론 항체(예를 들면, 뮤린 단일클론 또는 인간화된 항체)가 본원에 기재된 방법에서 사용된 단일클론 항체와 표적의 결합을 방해하는지를 확인함으로써 전자 항체가 후자 항체와 동일한 특이성을 갖는지를 과도한 실험 없이 확인할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본 개시의 단일클론 항체에 의한 결합의 감소에 의해 입증될 때, 시험되는 단일클론 항체가 본 개시의 단일클론 항체와 경쟁하는 경우, 이들 2개의 단일클론 항체들이 동일한 또는 밀접하게 관련된 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체가 본 개시의 단일클론 항체의 특이성을 갖는지를 확인하는 방법은 본 개시의 단일클론 항체를 표적과 예비항온처리한 후, 시험되는 단일클론 항체가 표적에 결합하는 그의 능력 면에서 억제되는지를 확인하기 위해 시험되는 단일클론 항체를 첨가하는 것이다. 시험되는 단일클론 항체가 억제되는 경우, 십중팔구 이 항체는 본 개시의 단일클론 항체와 동일한 또는 기능적으로 동등한 에피토프 특이성을 가진다.

[0308] 다중특이적 활성화가능한 항체

[0309] 본 개시는 다중특이적 활성화가능한 항체도 제공한다. 본원에 제공된 다중특이적 활성화가능하는 항체는 2개 이상의 상이한 항원들 또는 에피토프들을 인식하고 차폐 모이어티(MM)의 커플링이 그의 표적에 결합하는 항원 또는 에피토프 결합 도메인의 능력을 감소시키도록 다중특이적 항체의 적어도 하나의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 MM을 포함하는 다중특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, MM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제 및 적어도 하나의 SP에 대한 기질로서 작용하는 CM1-CM2 기질을 통해 다중특이적 항체의 항원 또는 에피토프 결합 도메인에 커플링된다. 본원에 제공된 활성화가능한 다중특이적 항체는 순환계에서 안정하고, 의

도된 치료 및/또는 진단 부위에서 활성화되되, 정상, 즉 건강한 조직에서 활성화되지 않고, 활성화될 때 상응하는 비변경된 다중특이적 항체와 적어도 필적할만한 표적에의 결합을 나타낸다.

[0310] 일부 실시양태에서, 본원에서 면역-이펙터 세포 유인(engaging) 다중특이적 활성화가능한 항체로서도 지칭되는 다중특이적 활성화가능한 항체는 면역 이펙터 세포를 유인하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 백혈구 유인 다중특이적 활성화가능한 항체로서도 지칭되는 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구를 유인하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체로서도 지칭되는 다중특이적 활성화가능한 항체는 T 세포를 유인하도록 디자인된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구, 예컨대, T 세포, 천연 킬러(NK) 세포, 골수 단핵 세포, 대식세포 및/또는 또 다른 면역 이펙터 세포 상의 표면 항원을 유인한다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 단핵 세포, 예컨대, 골수 단핵 세포이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 다중-항원 표적화 활성화 항체로서도 지칭되는 다중특이적 활성화가능한 항체는 하나 초과의 표적 및/또는 하나 초과의 에피토프와 결합하거나 다른 방식으로 상호작용하도록 디자인된다. 본원에서 사용될 때, 용어 "표적"과 "항원"은 상호교환적으로 사용된다.

[0311] 일부 실시양태에서, 본 개시의 면역 이펙터 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 면역 이펙터 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 이때 적어도 하나의 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 면역 이펙터 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 면역 이펙터 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 면역 이펙터 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 비-면역 이펙터 세포 유인 항체는 암 표적화 항체이다. 일부 실시양태에서, 비-면역 세포 이펙터 항체는 IgG이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포 유인 항체는 scFv이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체(예를 들면, 비-면역 세포 이펙터 항체)는 IgG이고, 면역 이펙터 세포 유인 항체는 scFv이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 골수 단핵 세포이다.

[0312] 일부 실시양태에서, 본 개시의 T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 이때 적어도 하나의 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0313] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 이때 적어도 하나의 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0314] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T 세포 유인 scFv를 포함하고, 이때 적어도 하나의 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, T 세포 유인 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 T 세포 유인 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0315] 면역 이펙터 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 한 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 관련된 다른 유형의 세포의 표면 상에 존재하는 항원, 예컨대, 표 1에 나열된 임의의 표적(그러나, 이들로 한정되지 않음), 예컨대, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3 또는 CD71(트랜스페린 수용체)(그러나, 이들로 한정되지 않음)이고, 또 다른 항원은 전형적으로 T 세포, 천연 킬러(NK) 세포, 골수 단핵 세포, 대식세포 및/또는 다른 면역 이펙터 세포의 표면 상에 존재하는 자극 또는 억제 수용체, 예컨대, B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3 또는 VISTA(그러나, 이들로 한정되지 않음)이다. 일부 실시양태에서, 항원은 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에 존재하는 자극 수용체이고; 이러한 자극 수용체의 예로는 CD3, CD27, CD28, CD137(4-1BB로서도 지칭됨), GITR, HVEM, ICOS, NKG2D 및 OX40이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항원은 T 세포의 표면 상에 존재하는 억제 수용체이고; 이러한 억제 수용체의 예로는 BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3 및 NK-발현된 KIR이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. T 세포 표면 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체 도메인도 T 세포 수용체, NK 세포 수용체, 대식세포 수용체 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 수용체, 예컨대, B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2 또는 TNFSF9(그러나, 이들로 한정되지 않음)에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인으로 치환될 수 있다.

[0316] 본 개시의 한 실시양태는 암 미세환경에서 활성화될 수 있고 종양 표적에 대해 유도된 항체, 예를 들면, IgG 또는 scFv, 및 활성화된 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에서 발현된 보조자극 수용체에 대해 유도된 아고니스트 항체, 예를 들면, IgG 또는 scFv를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체이고, 이때 적어도 하나의 암 표적 항체 및/또는 아고니스트 항체가 차폐된다. 보조자극 수용체의 예로는 CD27, CD137, GITR, HVEM, NKG2D 및 OX40이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 이 실시양태에서, 일단 종양 관련 프로테아제에 의해 활성화되면, 다중특이적 활성화가능한 항체는 그의 내생성 T 세포 항원 또는 NK 활성화 수용체를 통해 임의의 종양 항원에 반응하는 T 세포의 활성을 향상시키기 위해 종양 의존적 방식으로 T 세포 또는 NK 세포-발현된 보조자극 수용체를 효과적으로 가교연결하고 활성화시킬 것이다. 이들 T 세포 또는 NK 세포 보조자극 수용체의 활성화 의존적 성질은 활성화된 다중특이적 활성화가능한 항체의 활성을, 모든 T 세포들을 그들의 항원 특이성과 무관하게 활성화시키지 않으면서 종양 특이적 T 세포에 집중시킬 것이다. 한 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 보조자극 수용체 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체의 종양 표적-유도된 항체에 의해 인식되는 항원도 발현하는 조직에 존재할 수 있는 자가-반응성 T 세포의 활성화를 방지하기 위해 차폐되지만, 그의 활성은 보조

수용체 유인의 결여에 의해 제한된다.

[0317] 본 개시의 한 실시양태는 T 세포 과다자극을 특징으로 하는 질환, 예컨대, 자가면역 질환 또는 염증성 질환 미세환경(그러나, 이들로 한정되지 않음)에서 활성화될 수 있는 다중특이적 활성화가능한 항체이다. 이러한 다중특이적 활성화가능한 항체는 자가면역 또는 염증성 질환에서 T 세포에 의해 표적화된 조직에서 발현된 표면 항원을 포함하는 표적에 대해 유도된 항체, 예를 들면, IgG 또는 scFv, 및 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에서 발현된 억제 수용체에 대해 유도된 항체, 예를 들면, IgG 또는 scFv를 포함하고, 이때 적어도 하나의 질환 조직 표적 항체 및/또는 T 세포 억제 수용체 항체가 차폐된다. 억제 수용체의 예로는 BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3, 및 NK-발현된 KIR이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 자가면역 질환의 T 세포에 의해 표적화된 조직 항원의 예로는 다발성 경화증에서 수초 또는 신경 세포 상에서 발현된 표면 항원, 또는 1형 당뇨병에서 췌도 세포 상에서 발현된 표면 항원이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 이 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 자가면역 발작 또는 염증 하에서 조직에 위치할 때 활성화되고 T 세포 또는 NK 세포 억제 수용체와 맞물려, 그들의 내생성 TCR 또는 활성화 수용체를 통해 임의의 질환 조직-표적화된 항원에 반응하는 자가반응성 T 세포의 활성을 억제한다. 한 실시양태에서, 적어도 하나 또는 다수의 항체가 비-질환 조직에서의 T 세포 반응의 억제를 방지하기 위해 차폐되고, 이때 표적 항원도 발현될 수 있다.

[0318] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 엡실론(본원에서 CD3e 및 CD3으로서도 지칭되는 CD3ε) scFv 및 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 항-CD3ε scFv 및/또는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0319] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3ε scFv 및 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 항-CD3ε scFv 및/또는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0320] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3ε scFv 및 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 항-CD3ε scFv 및/또는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플

링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0321] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3으로부터 유래된 항-CD3 엡실론(CD3ε) scFv를 포함하고, 이때 적어도 하나의 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv가 차폐된다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0322] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv 및 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv 및/또는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0323] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv 및 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv 및/또는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유래의 scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 암 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 암 관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 암 관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0324] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CTLA-4 scFv를 포함하고, 이때 적어도 하나의 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 항-CTLA-4 scFv가 차폐된다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐

모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0325] 일부 실시양태에서, T 세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CTLA-4 scFv 및 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 적어도 하나의 항-CTLA-4 scFv 및/또는 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 차폐된다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 이때 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 부착되어 있고, 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 이때 AB2는 차폐 모이어티(MM2)의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 MM2에 부착되어 있다.

[0326] 일부 실시양태에서, 다중-항원 표적화 항체 및/또는 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체는 제1 표적 및/또는 제1 에피토프에 결합하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 제2 표적 및/또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중-항원 표적화 항체 및/또는 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체는 2개 이상의 상이한 표적들에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-항원 표적화 항체 및/또는 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체는 동일한 표적 상의 2개 이상의 상이한 에피토프들에 결합한다. 일부 실시양태에서, 다중-항원 표적화 항체 및/또는 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체는 2개 이상의 상이한 표적들 및 동일한 표적 상의 2개 이상의 상이한 에피토프들의 조합물에 결합한다.

[0327] 일부 실시양태에서, IgG를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 차폐된 IgG 가변 도메인을 가진다. 일부 실시양태에서, scFv를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 차폐된 scFv 도메인을 가진다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 다를 갖고, 이때 적어도 하나의 IgG 가변 도메인은 차폐 모이어티에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 다를 갖고, 이때 적어도 하나의 scFv 도메인은 차폐 모이어티에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 다를 갖고, 이때 적어도 하나의 IgG 가변 도메인은 차폐 모이어티에 커플링되어 있고, 적어도 하나의 scFv 도메인은 차폐 모이어티에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 다를 갖고, 이때 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 각각은 그 자신의 차폐 모이어티에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 한 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 갖고, 또 다른 항체 도메인은 T 세포 표면 항원에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 한 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 갖고, 또 다른 항체 도메인은 또 다른 표적 항원에 대한 특이성을 가진다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 한 항체 도메인은 표적 항원의 에피토프에 대한 특이성을 갖고, 또 다른 항체 도메인은 표적 항원의 또 다른 에피토프에 대한 특이성을 가진다.

[0328] 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 카복실 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 카복실 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 카복실 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 아미노 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 아미노 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 아미노 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 하나 이상의 카복실 말단과 하나 이상의 아미노 말단의 임의의 조합물에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착되고 이러한 항원 결합 도메인을 차폐한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFv의 항원 결합 도메인에 부착되고 이러한 항원 결합 도메인을 차폐한다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착되고 이러한 항원 결합 도메인을 차폐하고, CM1-CM2 기질에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFv의 항원 결합 도메인에 부착되고 이러한 항원 결합 도메인을 차폐한다.

[0329] 본 개시는 하기 구조들을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다중특이적 활성화가능한 항체 구조들의 예를 제공하고: $(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$; $(VL\text{-}CL)_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-

VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VH*-L3-VL*)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3-L4-VL*-L3-VH*)$_2$; (VL-CL)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL-CL)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL-CL)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VL-CL)$_2$:(VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$: (MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*)$_2$:(MM-L1-CM1-CM2 기질-L2-VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VH*-L3-VL*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$; 또는 (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM1-CM2 기질-L1-MM)$_2$:(VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)$_2$, 이때 VL 및 VH는 IgG에 함유된, 제1 특이성의 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 표시하고; VL* 및 VH*는 scFv에 함유된, 제2 특이성의 가변 도메인을 표시하고; L1은 차폐 모이어티(MM)와 CM1-CM2 기질을 연결하는 링커 펩티드이고; L2는 CM1-CM2 기질과 항체를 연결하는 링커 펩티드이고; L3은 scFv의 가변 도메인들을 연결하는 링커 펩티드이고; L4는 제1 특이성의 항체를 제2 특이성의 항체에 연결하는 링커 펩티드이고; CL은 경쇄 불변 도메인이고; CH1, CH2 및 CH3은 중쇄 불변 도메인이다. 제1 특이성 및 제2 특이성은 임의의 항원 또는 에피토프에 대한 특이성일 수 있다.

[0330] T-세포 유인 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 한 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 관련된 다른 유형의 세포의 표면 상에 존재하는 항원, 예컨대, 표 1에 나열된 임의의 표적(그러나, 이들로 한정되지 않음), 예컨대, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3 또는 CD71(트랜스페린 수용체)(그러나, 이들로 한정되지 않음)이고, 또 다른 항원은 전형적으로 T 세포, 천연 킬러(NK) 세포, 골수 단핵 세포, 대식세포 및/또는 다른 면역 이펙터 세포의 표면 상에 존재하는 자극(본원에서 활성화로서도 지칭됨) 또는 억제 수용체, 예컨대, B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137(TNFRSF9로서도 지칭됨), CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3 또는 VISTA(그러나, 이들로 한정되지 않음)이다. T 세포 표면 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체 도메인도 T 세포 수용체, NK 세포 수용체, 대식세포 수용체 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 수용체, 예컨대, B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2 또는 TNFSF9(그러나, 이들로 한정되지 않음)에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인으로 치환될 수 있다. 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체의 일부 실시양태에서, 한 항원은 표 1에 나열된 표적들의 군으로부터 선택되고, 또 다른 항원은 표 1에 나열된 표적들의 군으로부터 선택된다.

[0331] 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 항-EGFR 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR에의 결합에 특이적인 C225v5이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR에의 결합에 특이적인 C225이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR에의 결합에 특이적인 C225v4이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 EGFR에의 결합에 특이적인 C225v6이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 항-Jagged 항체이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 인간 및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2에의 결합에 특이적인 4D11이다. 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 인간

및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2에의 결합에 특이적인 4D11v2이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 표적화 항체는 활성화가능한 항체의 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, scFv(들)는 전구-scFv의 형태로 존재할 수 있다(예를 들면, PCT 공보 제WO 2009/025846호 및 제WO 2010/081173호 참조).

[0333] 일부 실시양태에서, scFv는 CD3ε에의 결합에 특이적이고, CD3ε에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 예를 들면, CH2527, FN18, H2C, OKT3, 2C11, UCHT1 또는 V9이거나 이러한 항체 또는 이의 단편으로부터 유래한다. 일부 실시양태에서, scFv는 CTLA-4(CTLA 및 CTLA4로서도 지칭됨)에의 결합에 특이적이다.

[0334] 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

[0335] **GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ**
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTF
GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQTGGGVVQPGRSLRLSCAASGSTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS(서열번호 347)

[0336] 일부 실시양태에서, 항-CTLA-4 scFv는 서열번호 347의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0337] 일부 실시양태에서, 항-CD3ε scFv는 하기 아미노산 서열을 포함한다:

[0338] **GGGSGGGGSGSGGGSGGGGSGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK**
QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY
YDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSAS
SSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC
QQWSSNPFTFGSGTKLEINR(서열번호 349)

[0339] 일부 실시양태에서, 항-CD3ε scFv는 서열번호 349의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0340] 일부 실시양태에서, scFv는 하나 이상의 T 세포, 하나 이상의 NK 세포 및/또는 하나 이상의 대식세포에의 결합에 특이적이다. 일부 실시양태에서, scFv는 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3 및 VISTA로 구성된 군으로부터 선택된 표적에의 결합에 특이적이다.

[0341] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 AB에 접합된 물질도 포함한다. 일부 실시양태에서, 물질은 치료제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 항신생물성 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 물질은 링커를 통해 다중특이적 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 절단가능한 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 적어도 하나의 CM1-CM2 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단불가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 4에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0342] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 검출가능한 모이어티도 포함한다. 일부 실시양태에서, 검

출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0343] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 천연적으로 하나 이상의 디설파이드 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 하나 이상의 디설파이드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.

[0344] 본 개시는 본원에 기재된 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자뿐만 아니라, 이 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터도 제공한다. 본 개시는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 이러한 핵산 분자를 포함하는 세포를 배양함으로써 다중특이적 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 세포는 이러한 벡터를 포함한다.

[0345] 본 개시는 (a) 다중특이적 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하고 (b) 다중특이적 활성화가능한 항체를 회수함으로써 본 개시의 다중특이적 활성화가능한 항체를 제조하는 방법도 제공한다.

[0346] 본 개시는 제1 표적 또는 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 다중특이적 활성화가능한 항체 조성물도 제공하고, 이때 적어도 AB1은 차폐 모이어티(MM1)의 커플링이 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 MM1에 커플링되어 있거나 다른 방식으로 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, MM1은 MMP 및 SP에 대한 CM1-CM2 기질을 통해 AB1에 커플링되어 있고, 이때 MMP 및 SP 중 적어도 하나는 대상체의 치료 부위 또는 진단 부위에서 AB1의 표적과 함께 위치한다. 본원에 제공된 다중특이적 활성화가능한 항체는 순환계에서 안정하고, 의도된 치료 및/또는 진단 부위에서 활성화되되, 정상, 즉 건강한 조직에서 활성되지 않고, 활성화되었을 때 상응하는 비변경된 다중특이적 항체에 적어도 필적할 만한 AB1의 표적에의 결합을 나타낸다.

[0347] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 MM1과 CM1-CM2 기질 사이의 연결 펩티드를 포함한다.

[0348] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 CM1-CM2 기질과 AB1 사이의 연결 펩티드를 포함한다.

[0349] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 일부는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM1-LP1-CM1-CM2 기질-LP2-AB1 또는 AB1-LP2-CM1-CM2 기질-LP1-MM1. 일부 실시양태에서, 상기 2개의 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0350] 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 381) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 382)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수이다. 일부 실시양태에서, LP1 및 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 383), GGSGG(서열번호 384), GSGSG(서열번호 385), GSGGG(서열번호 386), GGGSG(서열번호 387) 및 GSSSG(서열번호 388)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0351] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함한다.

[0352] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1), 제2 연결 펩티드(LP2), 및 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드(LP')를 포함하고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 일부는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: MM1-LP1-CM1-CM2 기질-LP2-AB1 또는 AB1-LP2-CM1-CM2 기질-LP1-MM1. 일부 실시양태에서, 연결 펩티드들은 서로 동일할 필요가 없다.

[0353] 일부 실시양태에서, LP'는 GG이다. 일부 실시양태에서, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이다.

[0354] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 제1 표적 또는 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 AB는 단일클론 항체, 도메인 항체, 단일 쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체 및 단일 도메인 경쇄 항체로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 AB는 설치류(예를 들면, 마우스 또는 래트), 키메라, 인간화된 또는 전체 인간 단일클론 항체이다.

[0355] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 AB는 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에의 결합에 대한 약 100 nM 이하의 해리 상수를 가진다.

[0356] 일부 실시양태에서, MM1은 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수보다 더 큰, 그의 상응하는 AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진다.

[0357] 일부 실시양태에서, MM1은 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수보다 더 크지 않은, 그의 상응하는 AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진다.

[0358] 일부 실시양태에서, MM1은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단된 상태로 존재할 때 상응하는 표적 또는 에피토프에의 결합에 대해 그의 상응하는 AB를 방해하지 않거나 그의 상응하는 AB와 경쟁하지 않는다.

[0359] 일부 실시양태에서, MM1은 약 2개 내지 40개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 40개 이하 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.

[0360] 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 표적의 폴리펩티드 서열과 상이한 폴리펩티드 서열을 가진다.

[0361] 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다. 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다. 일부 실시양태에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다.

[0362] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM1에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 20배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0363] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM1에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 40배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0364] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM1에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 100배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0365] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM1에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 1000배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0366] 일부 실시양태에서, MM1의 커플링은 MM1에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM1에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 10,000배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0367] 일부 실시양태에서, MM1은 본원에 개시된 MM으로부터 선택된 아미노산 서열이다.

[0368] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체가 비절단된 상태로 존재할 때 AB2와 그의 표적의 결합을 억제하는 적어도 제2 차폐 모이어티(MM2), 및 AB2에 커플링된 추가 절단가능한 모이어티(CM')를 포함하고, 이때 CM'은 제2 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 CM1-CM2 기질 또는 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, CM'은 15개 이하 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, CM'은 CM1-CM2 기질이고, 이때 CM1-CM2 기질에서 CM1 및 CM2 각각은 독립적으로 15개 이하 아미노산 길이를 가진다.

[0369] 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제는 조직에서 제2 표적 또는 에피토프와 함께 위치하고, 이때 MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제에 노출될 때 다중특이적 활성화가능한 항체에서 CM'을 절단한다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제는 조직에서 제1 표적 또는 에피토프 및 제2 표적 또는 에피토프와 함께 위치한다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제는 동일한 MMP 프로테아제 및 동일한 SP 프로테아제이다. 일부 실시양태에서, MMP 프로테아제, SP 프로테아제 및/또는 제2 프로테아제는 동일한 MMP 프로테아제가 아니고 동일한 SP 프로테아제가 아니다. 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질 및 CM'은 동일한 MMP 프로테아제 및 동일한 SP 프로테아제에 대한 상이한 기질이다. 일부 실시양태에서, CM'을 절단하는 프로테아제는 표 6에 제시된 프로테아제들로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0370] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM, 예를 들면, MM1 및 적어도 MM2는 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수보다 더 큰, 그의 상응하는 AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진다.

[0371] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수보다 더 크지 않은, 그의 상응하는 AB에의 결합에 대한 해리 상수를 가진다.

[0372] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단된 상태로 존재할 때 상응하는 표적 또는 에피토프에의 결합에 대해 그의 상응하는 AB를 방해하지 않거나 그의 상응하는 AB와 경쟁하지 않는다.

[0373] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 약 2개 내지 40개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 40개 이하 아미노산 길이의 폴리펩티드이다.

[0374] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 상응하는 AB의 표적의 폴리펩티드 서열과 상이한 폴리펩티드 서열을 가진다.

[0375] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 MM은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10% 이하 동일한 폴리펩티드 서열을 가진다.

[0376] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 20배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0377] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 40배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0378] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 100배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0379] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 1000배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0380] 일부 실시양태에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링되어 있을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되어 있지 않을 때 그의 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d보다 적어도 10,000배 더 크도록 그의 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.

[0381] 일부 실시양태에서, 각각의 MM은 본원에 개시된 MM으로부터 선택된 아미노산 서열이다.

[0382] 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질 서열을 절단하는 프로테아제는 조직에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB1의 표적과 함께 위치하고, MMP 프로테아제 및/또는 SP 프로테아제, 즉, MMP 프로테아제 및 SP 프로테아제 중 적어도 하나는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출될 때 다중특이적 활성화가능한 항체에서 CM1-CM2 기질을 절단한다.

[0383] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 하나 초과의 CM1-CM2 기질 서열을 포함하고, 적어도 하나의 CM1-CM2 기질 서열을 절단하는 MMP 프로테아제 및/또는 SP 프로테아제는 조직에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 영역들 중 적어도 한 AB 영역의 표적과 함께 위치하고, MMP 프로테아제 및/또는 SP 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출될 때 다중특이적 활성화가능한 항체에서 CM1-CM2 기질을 절단한다.

[0384] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 2배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0385] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 3배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0386] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 4배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0387] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 5배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0388] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 10배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0389] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 20배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0390] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 40배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0391] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 50배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0392] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 100배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0393] 일부 실시양태에서, 각각의 CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 다중특이적 활성화가능한 항체와 AB 영역들 중 한 AB 영역의 표적의 결합이 비변경된 AB와 그의 표적의 결합의 해리 상수보다 적어도 200배 더 큰 해리 상수로 일어날 정도로 감소되는 반면, 절단된 상태에서 AB가 그의 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치한다.

[0394] 본 개시는 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법도 제공하고, 이때 다중특이적 활성화가능한 항체에서 적어도 제1 AB는 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 AB는 각각의 표적에 결합하는 그의 상응하는 AB의 능력을 감소시키는 MM에 커플링되어 있다. 예를 들면, 이중특이적 활성화가능한 항체 실시양태에서, AB1은 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되어 있고, AB2는 그의 표적에 결합하는 AB2의 능력을

감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2개 초과의 AB 영역들을 포함하고; 이러한 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 AB의 경우, AB1은 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되어 있고, AB2는 그의 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 커플링되어 있고, AB3은 그의 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되어 있다.

[0395] 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 MMP 프로테아제 및 SP 프로테아제에 대한 기질인 적어도 하나의 CM1-CM2 기질을 추가로 포함하고, 이때 CM1-CM2 기질은 MM을 AB에 연결한다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하고, 이때 다중특이적 활성화가능한 항체에서 적어도 제1 AB는 그의 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM1)에 제1 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있다. 일부 이중특이적 활성화가능한 항체 실시양태에서, AB1은 MM1에 제1 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있고, AB2는 그의 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 제2 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있다. 일부 실시양태에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2개 초과의 AB 영역들을 포함하고; 이들 실시양태들 중 일부에서, 다중특이적 활성화가능한 항체에서 각각의 AB의 경우, AB1은 MM1에 제1 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있고, AB2는 MM2에 제2 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있고, AB3은 그의 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 차폐 모이어티(MM3)에 제3 CM1-CM2 기질을 통해 커플링되어 있다.

[0396] 비-결합 입체적 모이어티, 또는 비-결합 입체적 모이어티에 대한 결합 파트너를 가진 활성화가능한 항체

[0397] 본 개시는 비-결합 입체적 모이어티(NB) 또는 비-결합 입체적 모이어티에 대한 결합 파트너(BP)를 포함하는 활성화가능한 항체도 제공하고, 이때 BP는 NB를 활성화가능한 항체 쪽으로 동원하거나 다른 방식으로 끌어들인다. 본원에 제공된 활성화가능한 항체는 예를 들면, 비-결합 입체적 모이어티(NB), CM1-CM2 기질, 및 표적에 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체; 비-결합 입체적 모이어티에 대한 결합 파트너(BP), CM1-CM2 기질 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체; 및 NB가 동원되어 있는 BP, CM1-CM2 기질, 및 표적에 결합하는 AB를 포함하는 활성화가능한 항체를 포함한다. NB가 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질 및 AB에 공유 연결되어 있거나, 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질 및 AB에 공유 연결되어 있는 BP와의 상호작용에 의해 연결되어 있는 활성화가능한 항체는 본원에서 "NB 함유 활성화가능한 항체"로서 지칭된다. "활성화가능한" 또는 "전환가능한"은 활성화가능한 항체가 억제된, 차폐된 또는 비절단된 상태(즉, 제1 입체구조)로 존재할 때 표적에의 제1 결합 수준을 나타내고, 활성화가능한 항체가 비억제된, 비차폐된 및/또는 절단된 상태(즉, 제2 입체구조, 즉 활성화된 항체)로 존재할 때 표적에의 제2 결합 수준을 나타낸다는 것을 의미하고, 이때 제2 표적 결합 수준은 제1 결합 수준보다 더 크다. 활성화가능한 항체 조성물은 보편적인 항체 치료제에 비해 증가된 생체이용가능성 및 보다 더 유리한 생체분포를 나타낼 수 있다.

[0398] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB가 비-치료 부위 및/또는 비-진단 부위에의 결합으로부터 차폐되지 않거나 다른 방식으로 억제되지 않은 경우 이러한 부위에서의 결합으로부터 비롯될 수 있는 감소된 독성 및/또는 불리한 부작용을 제공한다.

[0399] 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비-결합 입체적 모이어티(NB); CM1-CM2 기질; 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 이때 NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드이고; CM1-CM2 기질은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치하고; NB는 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는다. 본원 전체에서 사용될 때, 용어 폴리펩티드는 보다 더 큰 폴리펩티드, 전장 단백질 및 이의 단편을 포함하는, 적어도 2개의 아미노산 잔기들을 포함하는 임의의 폴리펩티드를 지칭하고, 용어 폴리펩티드는 단일 쇄 폴리펩티드로 한정되지 않고 다중-유닛, 예를 들면, 다중-쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 폴리펩티드가 보다 더 짧은 길이, 예를 들면, 총 50개 미만의 아미노산을 가진 경우, 용어 펩티드와 폴리펩티드는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 폴리펩티드가 보다 더 긴 길이, 예를 들면, 50개 이상의 아미노산을 가진 경우, 용어 폴리펩티드와 단백질은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0400] 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비-결합 입체적 모이어티(NB); CM1-CM2 기질; 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 이때 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CM1-CM2 기질은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는, 최대 50개 아미노산 길이의 폴리펩티드이고; (iii) CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치하고; (iv) NB는 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는다. 예를 들면,

CM1-CM2 기질에서 CM1 기질 서열 및 CM2 기질 서열 각각은 독립적으로 최대 15개 아미노산 길이를 가진다.

[0401] 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비-결합 입체적 모이어티(NB); CM1-CM2 기질; 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 이때 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CM1-CM2 기질은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (iii) CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치하고; (iv) NB는 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않고; (v) 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: NB-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-NB.

[0402] 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비-결합 입체적 모이어티(NB); CM1-CM2 기질; 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 이때 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CM1-CM2 기질은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (iii) CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치하고, 이때 비절단된 활성화가능한 항체에서 NB는 표적에 결합하는 AB의 능력을 표적에 결합하는 절단된 AB의 능력에 비해 적어도 50%, 예를 들면, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 적어도 100%까지 감소시키고; (iv) NB는 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는다. 표적에 결합하는 AB의 능력의 감소는 예를 들면, 본원에 기재된 어세이 또는 시험관내 표적 치환 어세이, 예컨대, PCT 공보 제WO 2009/025846호 및 제WO 2010/081173호에 기재된 어세이를 이용함으로써 측정된다.

[0403] 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비-결합 입체적 모이어티(NB)에 대한 결합 파트너(BP); CM1-CM2 기질; 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 이때 BP는 NB에 노출되었을 때 NB에 결합하는 폴리펩티드이고; NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; CM1-CM2 기질은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; CM1-CM2 기질은 비절단된 상태에서 NB의 존재 하에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치하고; NB 및 BP는 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는다. 이 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 BP는 임의적으로 NB에 결합된다. 한 실시양태에서, NB는 생체내에서 활성화가능한 항체의 BP에 의해 동원된다.

[0404] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 조성물로서 제형화된다. 이들 실시양태들의 일부에서, 조성물은 NB도 포함하고, 이때 NB는 BP, CM1-CM2 기질 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체와 함께 제형화된다. 이 실시양태의 일부 예에서, BP는 알부민 결합 펩티드, 피브리노겐 결합 펩티드, 피브로넥틴 결합 펩티드, 헤모글로빈 결합 펩티드, 트랜스페린 결합 펩티드, 면역글로불린 도메인 결합 펩티드 및 다른 혈청 단백질 결합 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0405] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 가용성 구형 단백질이다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 혈류에서 순환하는 단백질이다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, NB는 알부민, 피브리노겐, 피브로넥틴, 헤모글로빈, 트랜스페린, 면역글로불린 도메인 및 다른 혈청 단백질로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0406] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CM1-CM2 기질은 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 프로테아제는 조직에서 함께 위치하고, 프로테아제는 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출될 때 활성화가능한 항체에서 CM1-CM2 기질을 절단한다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CM1-CM2 기질은 최대 50개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, CM1-CM2 기질은 최대 15개 아미노산, 예를 들면, 3개 아미노산 길이, 4개 아미노산 길이, 5개 아미노산 길이, 6개 아미노산 길이, 7개 아미노산 길이, 8개 아미노산 길이, 9개 아미노산 길이, 10개 아미노산 길이, 11개 아미노산 길이, 12개 아미노산 길이, 13개 아미노산 길이, 14개 아미노산 길이 또는 15개 아미노산 길이를 가진 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0407] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: NB-CM1-CM2 기질-AB, AB-CM1-CM2 기질-NB, BP-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-BP. 활성화가능한 항체가 BP를 포함하고 활성화가능한 항체가 상응하는 NB의 존재 하에 있는 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 비절단된 상태에서 N-말단부터 C-말

단까지 다음과 같은 구조적 배열을 가진다: NB:BP-CM1-CM2-AB, NB:BP-CM2-CM1-AB, AB-CM1-CM2-BP:NB 또는 AB-CM2-CM1-BP:NB, 이때 ":"는 NB와 BP 사이의 상호작용, 예를 들면, 결합을 나타낸다.

[0408] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 소정의 표적에 특이적으로 결합하고 단일클론 항체, 도메인 항체, 단일 쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체 또는 단일 도메인 경쇄 항체인 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화된 또는 전체 인간 단일클론 항체이다.

[0409] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역과 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역과, 본원에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합물을 포함한다.

[0410] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 AB에 접합된 물질도 포함한다. 일부 실시양태에서, 물질은 치료제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 항신생물성 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 독소 또는 이의 단편이다. 일부 실시양태에서, 물질은 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 절단불가능한 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 3에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0411] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 모이어티도 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0412] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 스페이서도 포함한다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 단일 펩티드도 포함한다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접적으로 연결된다.

[0413] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체의 혈청 반감기보다 더 길고; 예를 들면, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체의 pK보다 더 길다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체의 혈청 반감기와 유사하다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 15일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 12일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 11일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 10일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 9일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 8일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 7일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 6일이다. 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 5일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 4일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 3일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 2일이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 24시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기

체에게 투여될 때 적어도 20시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 18시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 16시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 14시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 12시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 10시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 8시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 6시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 4시간이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에게 투여될 때 적어도 3시간이다.

[0414] 본 개시는 이들 활성화가능한 항체들 중 임의의 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자뿐만 아니라, 이 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터도 제공한다. 본 개시는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 이러한 핵산 서열을 포함하는 세포를 배양함으로써 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 세포는 이러한 벡터를 포함한다.

[0415] 표적에 대한 NB 함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 표적에 대한 AB의 K_d보다 더 크다. 표적에 대한 NB 함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 표적에 대한 모 AB의 K_d보다 더 크다. 예를 들면, 표적에 대한 NB 함유 활성화가능한 항체의 K_d는 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 표적에 대한 AB의 K_d 또는 표적에 대한 모 AB의 K_d보다 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 크다. 대조적으로, 표적에 대한 NB 함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 AB의 결합 친화성보다 더 낮거나 표적에 대한 모 AB의 결합 친화성보다 더 낮다. 예를 들면, 표적에 대한 NB 함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 표적에 대한 AB의 결합 친화성 또는 표적에 대한 모 AB의 결합 친화성보다 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 1,000배, 2,500배, 5,000배, 10,000배, 50,000배, 100,000배, 500,000배, 1,000,000배, 5,000,000배, 10,000,000배 또는 50,000,000배 이상, 또는 5배 내지 10배, 10배 내지 100배, 10배 내지 1,000배, 10배 내지 10,000배, 10배 내지 100,000배, 10배 내지 1,000,000배, 10배 내지 10,000,000배, 100배 내지 1,000배, 100배 내지 10,000배, 100배 내지 100,000배, 100배 내지 1,000,000배, 100배 내지 10,000,000배, 1,000배 내지 10,000배, 1,000배 내지 100,000배, 1,000배 내지 1,000,000배, 1000배 내지 10,000,000배, 10,000배 내지 100,000배, 10,000배 내지 1,000,000배, 10,000배 내지 10,000,000배, 100,000배 내지 1,000,000배, 또는 100,000배 내지 10,000,000배 더 낮다.

[0416] NB 함유 활성화가능한 항체가 표적의 존재 하에 있을 때, AB와 표적의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 AB의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. NB 함유 활성화가능한 항체가 표적의 존재 하에 있을 때, AB와 표적의 특이적 결합은 모 AB와 표적의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않은 AB와 표적의 결합 또는 모 AB와 표적의 결합에 비해, 표적에 결합하는 NB 함유 활성화가능한 항체의 능력은 예를 들면, 시험관내 및/또는 생체내에서 측정될 때 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 28시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간 또는 96시간, 또는 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 60일, 90일, 120일, 150일 또는 180일, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%까지 감소된다.

[0417] NB 함유 활성화가능한 항체가 표적의 존재 하에 있되, 변경제(예를 들면, 프로테아제 또는 다른 효소)의 존재 하에 있지 않을 때, AB와 표적의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않을 때 AB의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. NB 함유 활성화가능한 항체가 표적의 존재 하에 있되, 변경제(예를 들면, 프로테아제, 다른 효소, 환원제 또는 광)의 존재 하에 있지 않을 때, AB와 표적의 특이적 결합은 모 AB와 표적의 특이적 결합에 비해 감소되거나 억제된다. NB 또는 NB:BP와 연결되어 있지 않은 AB와 표적의 결합 또는 모 AB와 표적의

결합에 비해, 표적에 결합하는 NB 함유 활성화가능한 항체의 능력은 시험관내 및/또는 생체내에서 측정될 때 예를 들면, 적어도 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 28시간, 24시간, 30시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간 또는 96시간, 또는 5일, 10일, 15일, 30일, 45일, 60일, 90일, 120일, 150일 또는 180일, 또는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월 또는 12개월 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 심지어 100%까지 감소된다.

[0418] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 접합체를 생성하기 위해 AB에 접합된 물질을 포함한다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 물질은 치료제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 진단제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 검출가능한 마커이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 물질은 항신생물성 물질이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 물질은 독소 또는 이의 단편이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 물질은 링커를 통해 AB에 접합된다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 물질은 절단불가능한 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 실시양태에서, 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 핵산 손상제, 예컨대, DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 실시양태에서, 물질은 표 3에 나열된 물질들의 군으로부터 선택된 물질이다. 일부 실시양태에서, 물질은 돌라스타틴이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 실시양태에서, 물질은 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 DM1 또는 DM4이다. 일부 실시양태에서, 물질은 듀오카마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 칼리키아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀이다. 일부 실시양태에서, 물질은 피롤로벤조디아제핀 이량체이다.

[0419] 이들 활성화가능한 항체 실시양태들 중 임의의 활성화가능한 항체 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체는 이중 표적 결합 활성화가능한 항체이다. 이러한 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 동일한 또는 상이한 표적에 결합할 수 있는 2개의 Ab들을 함유한다. 특정 실시양태에서, 이중 표적화 활성화가능한 항체는 이중특이적 항체 또는 항체 단편을 함유한다.

[0420] 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적들 중 하나 또는 둘 다와 함께 표적 조직에 위치하는 절단제에 의해 절단될 수 있는 CM1-CM2 기질을 갖도록 디자인된다. 동일한 또는 상이한 표적에 대한 하나 초과의 AB를 가진 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 하나 초과의 CM1-CM2 기질을 갖도록 디자인될 수 있고, 이때 제1 CM1-CM2 기질은 제1 표적 조직에서 절단제에 의해 절단될 수 있고, 제2 CM1-CM2 기질은 제2 표적 조직에서 절단제에 의해 절단될 수 있고, 이때 표적들 중 하나 이상의 표적은 활성화가능한 항체의 AB에 결합한다. 한 실시양태에서, 제1 표적 조직 및 제2 표적 조직은 예를 들면, 유기체 내의 상이한 부위에서 공간적으로 분리되어 있다. 한 실시양태에서, 제1 표적 조직 및 제2 표적 조직은 시간적으로 분리된 동일한 조직, 예를 들면, 상이한 두 시점에서 동일한 조직이고, 예를 들면, 제1 시점은 조직이 초기 단계 종양일 때이고, 제2 시점은 조직이 후기 단계 종양일 때이다.

[0421] 본 개시는 본원에 기재된 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 분자도 제공한다. 본 개시는 이 핵산을 포함하는 벡터도 제공한다. 본원에 기재된 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 이 핵산 분자 또는 벡터를 포함하는 세포를 배양함으로써 제조된다.

[0422] 본 개시는 활성화가능한 항체를 제조하는 방법도 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 방법은 (a) (i) 비-결합 입체적 모이어티(NB), (ii) CM1-CM2 기질, 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, (1) NB가 AB에 특이적으로 결합하지 않고, (2) CM1-CM2 기질이 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고, (3) 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 CM1-CM2 기질이 위치하고, (4) NB가 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0423] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (a) (i) 비-결합 입체적 모이어티(NB)에 대한 결합 파트너(BP), (ii) CM1-CM2 기질, 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체의 발현을 유발하는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구축물을 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, (1) NB가 AB에 특이적으로 결합하지 않고, (2) CM1-CM2 기질이 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티

드이고, (3) NB의 존재 하에서 비절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하고 절단된 상태에서 NB가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않고 BP가 AB와 표적의 결합을 방해하지 않도록 CM1-CM2 기질이 위치하고, (4) NB 및 BP가 효소에 의한 CM1-CM2 기질의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다. 이 실시양태의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 BP는 NB에 결합된다.

[0424] 활성화가능한 항체 및 접합된 활성화가능한 항체의 용도

[0425] 본 개시에 따른 치료제의 투여는 개선된 이동, 전달, 내성 등을 제공하기 위해 제형 내로 도입되는 적합한 담체, 부형제 및 다른 물질과 함께 투여될 것임이 인식될 것이다. 다수의 적절한 제형들이 모든 약품 화학자들에게 공지되어 있는 처방서에서 발견될 수 있다: 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))), 특히 이 문헌 내의 제87장(Blaug, Seymour). 이들 제형은 예를 들면, 산제, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, (양이온성 또는 음이온성) 지질 함유 소포(예컨대, Lipofectin™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 에멀전, 유중수 에멀전, 에멀전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 제형 중의 활성 성분이 제형화에 의해 불활성화되지 않고 제형이 투여 경로에 생리학적으로 적합하고 용인가능한 한, 상기 혼합물들 중 임의의 혼합물은 본 개시에 따른 치료 및 요법에서 적절할 수 있다. 약품 화학자에게 잘 공지되어 있는 제형, 부형제 및 담체와 관련된 추가 정보에 대해서는 문헌(Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000)), 문헌(Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000)), 문헌(Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci.89(8):967-78 (2000)), 문헌(Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)) 및 이 문헌들 내의 인용문헌도 참조한다.

[0426] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는, 본 개시의 치료 제형은 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 예방하거나, 치료하거나 다른 방식으로 완화시키는 데 사용된다. 예를 들면, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 본 개시의 치료 제형은 염증, 염증성 장애, 자가면역 질환 및/또는 암 또는 다른 신생물성 질환을 치료하거나 다른 방식으로 완화시키는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양 또는 혈액 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 표적이 발현되는 혈액 악성종양이다. 일부 실시양태에서, 표적은 유조직(예를 들면, 암, 장기 또는 조직의 기능(들)을 종종 수행하는 장기 또는 조직의 부분) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 세포, 조직 또는 장기 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 간질(즉, 세포, 조직 또는 장기의 결합 지지 골격) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 조골세포 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 내피(혈관구조) 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 표적은 암 줄기 세포 상에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체가 접합되어 있는 물질은 미세소관 억제제이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체가 접합되어 있는 물질은 핵산 손상제이다.

[0427] 예방, 완화 또는 치료의 효능은 표적 발현 및/또는 활성, 예를 들면, 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애를 진단하거나 치료하는 임의의 공지된 방법과 관련하여 측정된다. 대상체의 생존이 연장되거나, 대상체에서 표적 발현 및/또는 활성, 예를 들면, 비정상적인 표적 발현 및/또는 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행이 다른 방식으로 지연되는 것은 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체가 임상적 이익을 부여한다는 것을 시사한다.

[0428] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조와 관련된 원리 및 고려사항뿐만 아니라 성분 선택에서의 지침도 예를 들면, 문헌(Remington: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995); 문헌(Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994); 및 문헌(Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York)에 제공되어 있다.

[0429] 항체 단편이 사용되는 일부 실시양태에서, 표적 단백질의 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 가장 작은 단편이 선택된다. 예를 들면, 항체의 가변 영역 서열을 기초로, 표적 단백질 서열에 결합하는 능력을 보유하는 펩티드 분자를 디자인할 수 있다. 이러한 펩티드는 화학적으로 합성될 수 있고/있거나 재조합 DNA 기술에 의해 제조될 수 있다(예를 들면, 문헌(Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)) 참조). 제형은 치료되는 특정 적응증을 위해 필요할 때 하나 초과의 활성 화합물들, 예를 들면, 일부 실시양태에서 서로 불리

하게 영향을 미치지 않는 상보적 활성을 가진 하나 초과의 활성 화합물들을 함유할 수도 있다. 일부 실시양태에서 또는 추가로, 조성물은 그의 기능을 향상시키는 물질, 예를 들면, 세포독성 물질, 사이토카인, 화학요법제 또는 성장억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자들은 의도된 목적에 효과적인 양으로 함께 적절하게 존재한다.

[0430] 활성 성분은 예를 들면, 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들면, 리포좀, 알부민 마이크로스피어, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀젼 중의 각각 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴 마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 포획될 수도 있다.

[0431] 생체내 투여를 위해 사용될 제형은 멸균되어야 한다. 이것은 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0432] 지속 방출 제제가 제조될 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예로는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스가 있고, 상기 매트릭스는 성형된 제품, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태로 존재한다. 지속 방출 매트릭스의 예로는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들면, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산과 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 젖산-글리콜산 공중합체, 예컨대, LUPRON DEPOT™(젖산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가능한 마이크로스피어), 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산이 있다. 중합체, 예컨대, 에틸렌-비닐 아세테이트 및 젖산-글리콜산은 100일에 걸쳐 분자, 보다 더 짧은 기간에 걸쳐 특정 하이드로겔 방출 단백질의 방출을 가능하게 한다.

[0433] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 함유한다. 온전한 항체 또는 이의 단편(예를 들면, Fab, scFv 또는 $F(ab)_2$)이 사용된다. 프로브 또는 항체와 관련하여 용어 "표지된"은 검출가능한 물질과 프로브 또는 항체의 커플링(즉, 물리적 연결)에 의한 프로브 또는 항체의 직접적인 표지부착뿐만 아니라, 직접적으로 표지되는 또 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접적인 표지부착도 포괄하기 위한 것이다. 간접적인 표지부착의 예로는 형광-표지된 이차 항체를 사용하는 일차 항체의 검출, 및 형광-표지된 스트렙타비딘에 의해 검출될 수 있도록 바이오틴을 사용하는 DNA 프로브의 말단-표지부착이 있다. 용어 "생물학적 샘플"은 대상체로부터 단리된 조직, 세포 및 생물학적 유체뿐만 아니라, 대상체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체도 포함하기 위한 것이다. 따라서, 혈액, 및 혈액 혈청, 혈액 혈장 또는 림프를 비롯한 혈액의 분획 또는 성분은 용어 "생물학적 샘플"의 사용 내에 포함된다. 즉, 본 개시의 검출 방법을 이용하여 시험관내에서뿐만 아니라 생체내에서도 생물학적 샘플에서 분석물 mRNA, 단백질 또는 게놈 DNA를 검출할 수 있다. 예를 들면, 분석물 mRNA의 검출을 위한 시험관내 기법은 노던 혼성화 및 제자리 혼성화를 포함한다. 분석물 단백질의 검출을 위한 시험관내 기법은 효소 연결된 면역흡착 어세이(ELISA), 웨스턴 블롯, 면역침전, 면역화학적 염색 및 면역형광을 포함한다. 분석물 게놈 DNA의 검출을 위한 시험관내 기법은 서던 혼성화를 포함한다. 면역어세이를 수행하는 절차는 예를 들면, 문헌("ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology", Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995); 문헌("Immunoassay", E. Diamandis and T. Christopoulus, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996); 및 문헌("Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985)에 기재되어 있다. 나아가, 분석물 단백질의 검출을 위한 생체내 기법은 표지된 항-분석물 단백질 항체를 대상체 내로 도입하는 단계를 포함한다. 예를 들면, 항체는 대상체 내에서의 존재 및 위치가 표준 영상화 기법에 의해 검출될 수 있는 방사성 마커로 표지될 수 있다.

[0434] 본 개시의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 다양한 진단 및 예방 제형들에도 유용하다. 한 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 전술된 장애들 중 하나 이상의 장애를 발생시킬 위험에 있는 환자에게 투여된다. 유전형적, 혈청학적 또는 생화학적 마커를 사용하여 상기 언급된 장애들 중 하나 이상의 장애에 대한 환자 또는 장기의 소인을 확인할 수 있다.

[0435] 일부 실시양태에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급된 장애들 중 하나 이상의 장애와 관련된 임상적 적응증으로 진단받은 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 임상적 적응증의 효과를 경감시키거나 역전시키기 위해 투여된다.

[0436] 본 개시의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서의 표적의 검출에도 유용하므로, 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본 개시의 항체 및/또는 활성화가능한 항체, 및 이들의 접

합된 버전은 환자 샘플에서 표적 수준을 검출하기 위한 시험관내 어세이, 예를 들면, ELISA에서 사용된다.

[0437] 한 실시양태에서, 본 개시의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 고체 지지체(예를 들면, 마이크로타이터 플레이트의 웰(들)) 상에 고정된다. 고정된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검사 샘플에 존재할 수 있는 임의의 표적에 대한 포획 항체로서 기여한다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에, 고체 지지체를 세정하고 차단제, 예컨대, 유즙 단백질 또는 알부민으로 처리하여 분석물의 비특이적 흡착을 방지한다.

[0438] 그 후, 항원을 함유하는 것으로 의심되는 검사 샘플, 또는 표준 양의 항원을 함유하는 용액으로 웰을 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들면, 병리학적 진단인 것으로 간주되는 수준의 순환 항원을 가진 것으로 의심되는 대상체로부터의 혈청 샘플이다. 검사 샘플 또는 표준물을 세정한 후, 고체 지지체를 검출가능하게 표지된 이차 항체로 처리한다. 표지된 이차 항체는 검출 항체로서 기여한다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 표준 샘플로부터 발생된 표준 곡선과 비교함으로써 검사 샘플 중의 표적 항원의 농도를 측정한다.

[0439] 시험관내 진단 어세이에서 본 개시의 항체 또는 이의 접합된 버전을 사용함으로써 수득된 결과에 근거할 때, 표적 항원의 발현 수준을 기초로 대상체에서 질환을 병기분류할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 소정의 질환의 경우, 혈액 샘플은 질환의 진행에서 다양한 단계에 있고/있거나 질환의 치유적 치료에서 다양한 시점에 있는 것으로서 진단받은 대상체로부터 채취된다. 각각의 진행 또는 치료 단계에 대한 통계학적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플들의 집단을 사용하여, 각각의 단계의 특징인 것으로서 간주될 수 있는 항원의 농도 범위를 지정한다.

[0440] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및/또는 영상화 방법에서 사용될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 제자리 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체외 방법이다. 예를 들면, 효소에 의해 절단될 수 있는 CM1-CM2 기질을 가진 활성화가능한 항체를 사용하여 CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정의 숙주 유기체의 소정의 세포 또는 조직에서 측정된 활성화된 항체(즉, 활성화가능한 항체의 절단으로부터 비롯된 항체) 축적을 통해 효소 활성(또는, 일부 실시양태에서, 증가된 환원력의 환경, 예컨대, 디설파이드 결합의 환원을 제공할 수 있는 환경)의 생체내 검출(예를 들면, 정성적 또는 정량적)을 포함할 수 있는 진단에서 사용될 수 있다. 활성화된 항체의 이러한 축적은 조직이 효소 활성(또는 CM1-CM2 기질의 성질에 따라 증가된 환원력)을 발현한다는 것뿐만 아니라, 조직이 활성화된 항체에 의해 결합되는 표적을 발현한다는 것도 시사한다.

[0441] 예를 들면, CM1-CM2 기질은 종양 부위, 바이러스 또는 세균 감염 부위, 생물학적으로 폐쇄된 부위(예를 들면, 농양, 장기 등) 등에서 발견되는 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 세린 프로테아제(SP)에 대한 기질이도록 선택될 수 있다. AB는 표적 항원에 결합하는 AB일 수 있다. 본원에 개시된 방법, 또는 적절한 경우 당분야에서 숙련된 자에게 익숙한 방법을 이용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광 표지 또는 방사성 표지 또는 방사성 추적자(radiotracer))를 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 AB 또는 다른 영역에 접합시킬 수 있다. 적합한 검출가능한 표지는 상기 스크리닝 방법과 관련하여 논의되어 있고, 추가 구체적인 예는 이하에 제공되어 있다. 관심있는 질환 조직에서 상승되어 있는 활성을 가진 MMP와 함께 질환 상태의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 사용할 때, 활성화가능한 항체는 CM1-CM2 기질 특이적 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 질환 조직에서의 수준보다 더 낮은 수준으로 존재하거나 불활성 상태(예를 들면, 자이모겐 형태 또는 억제제와의 복합체 형태)로 존재하는 조직에 비해 질환 조직에 대한 증가된 결합 속도를 나타낼 것이다. 작은 단백질 및 펩티드가 신장 여과 시스템에 의해 혈액으로부터 신속히 제거되고, CM1-CM2 기질에 특이적인 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않기 때문에(또는 비-질환 조직에서 보다 더 낮은 수준으로 존재하거나 불활성 입체구조로 존재하기 때문에), 질환 조직에서의 활성화된 항체의 축적은 비-질환 조직에 비해 향상된다.

[0442] 또 다른 예에서, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다. 예를 들면, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 민감한 CM1-CM2 기질을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 효소의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출할 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 민감한 CM1-CM2 기질을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 환원 조건의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출할 수 있다. 이 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해, 활성화가능한 항체를 검출가능하게 표지할 수 있고, 지지체(예를 들면, 고체 지지체, 예컨대, 슬라이드 또는 비드)에 결합시킬 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치할 수 있고, 예를 들면, 검출가능한 표지는 절단이 일어날 때까지 검출될 수 없는 소광된 형광 표지 또는 다른 표지일 수 있다. 예를 들면, 절단이 일어나기에 충분한 시간 동안 고정된 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체

를, 효소 및/또는 환원제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 접촉시킨 후, 세척하여 과량의 샘플 및 오염물질을 제거함으로써 어세이를 수행할 수 있다. 그 다음, 샘플과 접촉시키 전 활성화가능한 항체의 검출가능한 신호의 변화, 예를 들면, 샘플 중의 절단제에 의한 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 검출가능한 신호의 존재 및/또는 증가를 이용하여 샘플 중의 절단제(예를 들면, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재를 평가한다.

[0443] 이러한 검출 방법은 절단될 때 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출도 제공하도록 개조될 수 있다. 따라서, 어세이는 절단제의 존재 또는 부재 및 관심있는 표적의 존재 또는 부재를 평가하도록 개조될 수 있다. 전술된 바와 같이 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 존재 및/또는 증가를 이용하여 절단제의 존재 또는 부재를 검출할 수 있고, 예를 들면, 검출가능하게 표지된 항-표적 항체를 사용하여 표적-AB 복합체를 검출함으로써 표적의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다.

[0444] 활성화가능한 항체는 예를 들면, 프로테아제 절단 및 특정 표적에의 결합에 의한 활성화가능한 항체 활성화의 검증을 위한 제자리 영상화에도 유용하다. 제자리 영상화는 생물학적 샘플, 예컨대, 세포 배양물 또는 조직 박편에서 단백질분해 활성 및 표적의 위치확인을 가능하게 하는 기법이다. 이 기법을 이용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광 표지)의 존재를 기초로 소정의 표적에의 결합 및 단백질분해 활성 둘 다를 확인할 수 있다.

[0445] 이 기법들은 질환 부위로부터 유래한 임의의 동결된 세포 또는 조직(예를 들면, 종양 조직) 또는 건강한 조직의 사용 시 유용하다. 이 기법들은 신선한 세포 또는 조직 샘플의 사용 시에도 유용하다.

[0446] 이 기법들에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표지된다. 검출가능한 표지는 형광 염료(예를 들면, 형광단, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), 알렉사 플루오로® 표지), 근적외선(NIR) 염료(예를 들면, Qdot® 나노결정), 콜로이드성 금속, 햅텐, 방사성 마커, 바이오틴 및 증폭 시약, 예컨대, 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들면, 호스라디쉬 퍼록시다제 또는 알칼리성 포스파타제)일 수 있다.

[0447] 표지된 활성화가능한 항체와 함께 항온처리된 샘플에서의 표지의 검출은 상기 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 하나의 세린 프로테아제(SP)를 함유한다는 것을 시사한다. 일부 실시양태에서, 넓은 스펙트럼 프로테아제 억제제, 예컨대, 본원에 기재된 프로테아제 억제제를 사용하고/하거나, 프로테아제에 특이적인 물질, 예를 들면, 항체, 예컨대, 프로테아제 매트립타제(MT-SP1)에 특이적이고 매트립타제의 단백질분해 활성을 억제하는 A11을 사용하여 MMP의 존재를 확인할 수 있다(예를 들면, 2010년 11월 11일자로 공개된 국제 공보 제WO 2010/129609호 참조). 넓은 스펙트럼 프로테아제 억제제, 예컨대, 본원에 기재된 프로테아제 억제제를 사용하고/하거나 보다 더 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 방법을 이용하여 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 MMP 및 SP를 확인할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적에 특이적인 물질, 예를 들면, 또 다른 항체를 사용하여 표적의 존재를 확인할 수 있거나, 검출가능한 표지를 비표지된 표적과 경쟁시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 표지된 이차 항체 또는 보다 더 복잡한 검출 시스템에 의한 검출과 함께 비표지된 활성화가능한 항체를 사용할 수 있다.

[0448] 유사한 기법들도 생체내 영상화를 위해 유용하고, 이때 대상체, 예를 들면, 인간을 비롯한 포유동물에서 형광 신호의 검출은 질환 부위가 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 MMP 및 SP를 함유한다는 것을 시사한다.

[0449] 이 기법들은 활성화가능한 항체의 프로테아제 특이적 CM1-CM2 기질을 기초로 다양한 세포들, 조직들 및 유기체들에서 프로테아제 활성을 검출하거나, 확인하거나 특징규명하기 위한 키트 및/또는 시약에도 유용하다.

[0450] 본 개시는 다양한 진단적 및/또는 예방적 적응증들에서 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시는 (i) 대상체 또는 샘플을, 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 관심있는 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고 비절단된 비-활성화된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하는 활성화가능한 항체와 접촉시키고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (ii) 대상체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 관심있는 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고, 이때 (a) MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 변경된 형태가 아니고; (b) 비절단된 비-활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 절단된 활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않고; 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 대상체 또는 샘플에 존재한다는 것을 표시하고, 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화

가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 절단제, 표적, 또는 절단제 및 표적 둘 다가 대상체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0451] 본 개시는 (i) 관심있는 표적, 예를 들면, 표적의 존재 하에서 대상체 또는 샘플을, 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 관심있는 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고 비절단된 비-활성화된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하는 활성화가능한 항체와 접촉시키고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (ii) 대상체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법도 제공하고, 이때 (a) MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 변경된 형태가 아니고; (b) 비절단된 비-활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 절단된 활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않고; 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 샘플에 존재한다는 것을 표시하고, 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 절단제가 대상체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0452] 본 개시는 (i) 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하고 (ii) 대상체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 방법에서 사용될 키트로서, 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 관심있는 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고 비절단된 비-활성화된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하는 적어도 활성화가능한 항체를 포함하는 키트도 제공하고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (a) MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 변경된 형태가 아니고; (b) 비절단된 비-활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 절단된 활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않고; 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 샘플에 존재한다는 것을 표시하고, 대상체 또는 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 절단제가 대상체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0453] 본 개시는 (i) 대상체 또는 샘플을, 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인(AB) 및 검출가능한 표지를 포함하고 비절단된 비-활성화된 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하는 활성화가능한 항체와 접촉시키고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (ii) 대상체 또는 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법도 제공하고, 이때 MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 변경된 형태가 아니고; 비절단된 비-활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 절단된 활성화된 상태에서 MM은 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않고; 검출가능한 표지는 CM1-CM2 기질의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하고; 대상체 또는 샘플 중의 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상

체 또는 샘플 중의 검출가능한 표지의 검출가능한 수준의 부재는 절단제가 대상체 또는 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0454] 본 개시는 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용될 키트로서, 대상체 또는 생물학적 샘플과 접촉하는 데 사용될 본원에 기재된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체), 및 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하는 키트도 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시하고 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제, 표적, 또는 절단제 및 표적 둘 다가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다.

[0455] 본 개시는 (i) 표적의 존재 하에서 대상체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키고, (ii) 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법도 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것으로 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 이때 활성화가능한 항체는 비절단된(즉, 비-활성화된) 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (a) 이때, MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고; (b) 활성화가능한 항체의 MM은 비절단된 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 활성화가능한 항체의 MM은 절단된(즉, 활성화된) 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 차폐 모이어티에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 프로테아제 절단 부위에 대해 N-말단에서 절단가능한 모이어티에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, AB의 단일 항원 결합 부위가 차폐된다. 본 개시의 항체가 적어도 2개의 항원 결합 부위들을 가진 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 부위가 차폐되고, 적어도 하나의 항원 결합 부위가 차폐되지 않는다. 일부 실시양태에서, 모든 항원 결합 부위들이 차폐된다. 일부 실시양태에서, 측정 단계는 검출가능한 표지를 포함하는 이차 시약의 사용을 포함한다.

[0456] 본 개시는 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용될 키트로서, 표적의 존재 하에서 대상체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키고 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 데 사용될 본원에 기재된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 키트도 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시한다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 이때 활성화가능한 항체는 비절단된(즉, 비-활성화된) 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (a) MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고; (b) 활성화가능한 항체의 MM은 비절단된 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 활성화가능한 항체의 MM은 절단된(즉, 활성화된) 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않는다. 일부 실

시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 차폐 모이어티에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 프로테아제 절단 부위에 대해 N-말단에서 절단가능한 모이어티에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, AB의 단일 항원 결합 부위가 차폐된다. 본 개시의 항체가 적어도 2개의 항원 결합 부위들을 가진 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 항원 결합 부위가 차폐되고, 적어도 하나의 항원 결합 부위가 차폐되지 않는다. 일부 실시양태에서, 모든 항원 결합 부위들이 차폐된다. 일부 실시양태에서, 측정 단계는 검출가능한 표지를 포함하는 이차 시약의 사용을 포함한다.

[0457] 본 개시는 대상체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용될 키트로서, 대상체 또는 생물학적 샘플과 접촉하는 데 사용될 본원에 기재된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체, 및 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하는 키트도 제공하고, 이때 활성화가능한 항체는 CM1-CM2 기질의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 부재는 절단제가 검출가능한 수준으로 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시한다.

[0458] 본 개시는 (i) 대상체 또는 생물학적 샘플을, CM1-CM2 기질의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하는 활성화가능한 항체와 접촉시키고, (ii) 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제, 표적, 또는 절단제 및 표적 둘 다가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 검출가능한 수준의 감소된 수준은 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 이때 활성화가능한 항체는 비절단된(즉, 비-활성화된) 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (a) 이때, MM은 AB와 표적의 결합을 방해하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고; (b) 활성화가능한 항체의 MM은 비절단된 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 활성화가능한 항체의 MM은 절단된(즉, 활성화된) 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0459] 본 개시는 대상체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용될 키트로서, 대상체 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 데 사용될 본원에 기재된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체, 및 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하는 키트도 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제, 표적, 또는 절단제 및 표적 둘 다가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 활성화된 활성화가능한 항체의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다.

[0460] 본 개시는 (i) 대상체 또는 생물학적 샘플을, CM1-CM2 기질의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하는 활성화가능한 항체와 접촉시키고; (ii) 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정함으로써 대상체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법도 제공하고, 이때 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 절단제가 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질, 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 이때 활성화가능한 항체는 비절단된(즉, 비-활성화된) 상태에서 N-말단부터 C-말단까지 다음과 같은 구조적 배열을 포함하고: MM-CM1-CM2 기질-AB 또는 AB-CM1-CM2 기질-MM; (a) MM은 AB와 표적의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 생성 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고; (b) 활성화가능한 항체의 MM은 비절단된 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하고, 활성화가능한 항체의 MM은 절단된(즉, 활성화된) 상태에서 AB와 표적의 특이적 결합을 방해하지 않거나 이러한 특이적 결합과 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0461] 본 개시는 대상체 또는 샘플에서 관심있는 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용될 키트로서, 대상체 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는 데 사용될 본원에 기재된 적어도 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체, 및 대상체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하는 키트도 제공하고, 이때 활성화가능한 항체는 CM1-CM2 기질의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 활성화가능한 항체의 표적 결합 및/또는 프로테아제 절단이 대상체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없을 정도로 절단제, 표적, 또는 절단제 및 표적 둘 다가 대상체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않는다는 것을 표시하고, 대상체 또는 생물학적 샘플 중의 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 대상체 또는 생물학적 샘플에 존재한다는 것을 표시한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다.

[0462] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광 표지, 발색단, 염료, 하나 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 영상화제는 방사성동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방사성동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 산화철을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 효소는 호스라디쉬 퍼록시다제, 알칼리성 포스파타제 또는 β-갈락토시다제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 형광 표지는 황색 형광 단백질(YFP), 시안 형광 단백질(CFP), 녹색 형광 단백질(GFP), 변경된 적색 형광 단백질(mRFP), 적색 형광 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로퓸 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 발광 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 실시양태에서, 표지는 알렉사 플루오르® 표지, 예컨대, 알렉사 플루오르® 680 또는 알렉사 플루오르® 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 하나 이상의 햅텐을 포함한다.

[0463] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물, 예컨대, 비-인간 영장류, 애완 동물(예를 들면, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 노역 동물 또는 동물원 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 설치류이다.

[0464] 이들 방법들의 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법들의 일부 실시양태에서, 방법은 제자리 방법이다. 이들 방법들의 일부 실시양태에서, 방법은 생체외 방법이다. 이들 방법들의 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다.

[0465] 일부 실시양태에서, 제자리 영상화 및/또는 생체내 영상화는 치료할 환자를 확인하는 방법에서 유용하다. 예를 들면, 제자리 영상화에서, 활성화가능한 항체는 적절한 위치, 예를 들면, 종양 부위에서 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 가진 환자를 확인하기 위해 환자 샘플을 스크리닝하는 데 사용된다.

[0466] 일부 실시양태에서, 제자리 영상화는 본 개시의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른 방식으로 구체화하는 데 사용된다. 예를 들면, 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체를 축적하는) 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 마찬가지로, 이 방법을 이용할 때 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는 프로테아제 중 어느 하나 또는 둘 다에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한 후보로서 확인될 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성을 나타내는 것으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 상이한 CM1-CM2 기질을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그 후 환자는 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자에 대한 치료 유효량의 접합된 활성화가능한 항체를 투여받는다.

[0467] 일부 실시양태에서, 생체내 영상화는 본 개시의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른 방식으로 구체화하는 데 사용된다. 예를 들면, 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체를 축적하는) 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 마찬가지로, 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한 후보로서 확인될 것이다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성을 나타내는 것으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 상이한 CM1-CM2 기질을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그 후 환자는 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자에 대한 치료 유효량의 접합된 활성화가능한 항체를 투여받는다.

[0468] 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 방법 또는 키트는 본 개시의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른 방식으로 구체화하는 데 사용된다. 예를 들면, 이들 방법에서 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 마찬가지로, 이 방법을 이용할 때 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는 프로테아제 둘 다에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한 후보로서 확인될 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 어느 한 표적(예를 들면, 표적)에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 일부 실시양태에서, 어느 한 표적(예를 들면, 표적)에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합하지 않은 후보로서 확인된다. 일부 실시양태에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체이다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 물질에 접합되어 있지 않다. 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 실시양태에서, 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 이차 시약을 사용하여 대상체 또는 샘플 중의 활성화가능한 항체의 수준 측정을 달성하고, 이때 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 방법 또는 키트는 본 개시의 항-표적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 치료제가 접합되어 있는 활성화가능한 항체)를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른

방식으로 구체화한 후, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여함으로써 치료하는 데 사용된다. 예를 들면, 이들 방법에서 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질을 절단하는 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 항체 및/또는 이러한 접합된 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인되고, 그 후 환자는 치료 유효량의 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여받는다. 마찬가지로, 이 방법을 이용할 때 표적(예를 들면, 표적), 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는 프로테아제 중 어느 하나 또는 둘 다에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한 후보로서 확인될 것이다. 일부 실시양태에서, 이러한 한자는 치료에 적합한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 다른 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그 후 환자는 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자에 대한 치료 유효량의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여받는다.

[0470] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, MM은 약 4개 내지 40개 아미노산 길이를 가진 펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1-CM2 기질 사이에 위치하는 링커 펩티드를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 AB와 CM1-CM2 기질 사이에 위치하는 링커 펩티드를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1-CM2 기질 사이에 위치하는 제1 링커 펩티드(L1), 및 AB와 CM1-CM2 기질 사이에 위치하는 제2 링커 펩티드(L2)를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 각각은 약 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드이고, L1 및 L2 각각은 동일한 링커일 필요가 없다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 하나 또는 둘 다가 글리신-세린 중합체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 381) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 382)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 식 $(GGS)_n$를 가진 아미노산 서열을 포함하고, 이때 n은 적어도 1의 정수이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 383), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 384), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 385), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 386), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 387) 및 Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 388)로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0471] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, AB는 본원에 제시된 교차-반응성 항체 서열들로부터 선택된 항체 또는 항체 단편 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, AB는 Fab 단편, scFv 또는 단일 쇄 항체(scAb)를 포함한다.

[0472] 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, 절단제는 대상체 또는 샘플에서 표적과 함께 위치하는 프로테아제이고, CM1-CM2 기질은 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출될 때 활성화가능한 항체에서 CM1-CM2 기질을 절단하는 프로테아제에 대한 기질로서 작용하는 폴리펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질에서 CM1 기질 서열 및 CM2 기질 서열 각각은 독립적으로 최대 15개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 AB의 N-말단에 커플링되어 있다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 AB의 C-말단에 커플링되어 있다. 이들 방법 및 키트의 일부 실시양태에서, CM1-CM2 기질은 AB의 VL 쇄의 N-말단에 커플링되어 있다.

[0473] 본 개시의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및 예방 제형에서 사용된다. 한 실시양태에서, 활성화가능한 항체는 상기 언급된 염증, 염증성 장애, 암 또는 다른 장애 중 하나 이상을 발생시킬 위험에 있는 환자에게 투여된다.

[0474] 유전형적, 혈청학적 또는 생화학적 마커를 사용하여 상기 언급된 장애들 중 하나 이상의 장애에 대한 환자 또는 장기의 소인을 확인할 수 있다.

[0475] 일부 실시양태에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급된 장애들 중 하나 이상의 장애와 관련된 임상적 적응증으로 진단받은 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 임상적 적응증의 효과를 경감시키거나 역전시키기 위해 투여된다.

[0476] 본 개시의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서 표적의 검출에도 유용하므로, 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본 개시의 활성화가능한 항체 및 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서

표적 수준을 검출하기 위한 시험관내 어세이, 예를 들면, ELISA에서 사용된다.

[0477] 한 실시양태에서, 본 개시의 활성화가능한 항체는 고체 지지체(예를 들면, 마이크로타이터 플레이트의 웰(들)) 상에 고정된다. 고정된 활성화가능한 항체는 검사 샘플에 존재할 수 있는 임의의 표적에 대한 포획 항체로서 기여한다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에, 고체 지지체를 세정하고 차단제, 예컨대, 유즙 단백질 또는 알부민으로 처리하여 분석의 비특이적 흡착을 방지한다.

[0478] 그 후, 항원을 함유하는 것으로 의심되는 검사 샘플, 또는 표준 양의 항원을 함유하는 용액으로 웰을 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들면, 병리학적 진단인 것으로 간주되는 수준의 순환 항원을 가진 것으로 의심되는 대상체로부터의 혈청 샘플이다. 검사 샘플 또는 표준물을 세정한 후, 고체 지지체를 검출가능하게 표지된 이차 항체로 처리한다. 표지된 이차 항체는 검출 항체로서 기여한다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 표준 샘플로부터 발생된 표준 곡선과 비교함으로써 검사 샘플 중의 표적 항원의 농도를 측정한다.

[0479] 시험관내 진단 어세이에서 본 개시의 항체를 사용함으로써 수득된 결과에 근거할 때, 표적 항원의 발현 수준을 기초로 대상체에서 질환을 병기분류할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 소정의 질환의 경우, 혈액의 샘플은 질환의 진행에서 다양한 단계에 있고/있거나 질환의 치유적 치료에서 다양한 시점에 있는 것으로서 진단받은 대상체로부터 채취된다. 각각의 진행 또는 치료 단계에 대한 통계학적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플들의 집단을 사용하여, 각각의 단계의 특징인 것으로 간주될 수 있는 항원의 농도 범위를 지정한다.

[0480] 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및/또는 영상화 방법에서 사용될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 제자리 방법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 생체외 방법이다. 예를 들면, 효소에 의해 절단될 수 있는 CM1-CM2 기질을 가진 활성화가능한 항체를 사용하여 CM1-CM2 기질을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정의 숙주 유기체의 소정의 세포 또는 조직에서 측정된 활성화된 항체(즉, 활성화가능한 항체의 절단으로부터 비롯된 항체) 축적을 통해 효소 활성(또는, 일부 실시양태에서, 증가된 환원력의 환경, 예컨대, 디설파이드 결합의 환원을 제공할 수 있는 환경)의 생체내 검출(예를 들면, 정성적 또는 정량적)을 포함할 수 있는 진단에서 사용될 수 있다. 활성화된 항체의 이러한 축적은 조직이 효소 활성(또는 CM1-CM2 기질의 성질에 따라 증가된 환원력)을 발현한다는 것뿐만 아니라, 조직이 활성화된 항체에 결합되는 표적을 발현한다는 것도 시사한다.

[0481] 예를 들면, CM1-CM2 기질은 종양 부위, 바이러스 또는 세균 감염 부위, 생물학적으로 폐쇄된 부위(예를 들면, 농양, 장기 등) 등에서 발견되는 프로테아제에 대한 프로테아제 기질이도록 선택될 수 있다. AB는 표적 항원에 결합하는 AB일 수 있다. 당분야에서 숙련된 자에게 익숙한 방법을 이용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광 표지 또는 방사성 표지 또는 방사성추적자)를 활성화가능한 항체의 AB 또는 다른 영역에 접합시킬 수 있다. 적합한 검출가능한 표지는 상기 스크리닝 방법과 관련하여 논의되어 있고, 추가 구체적인 예는 이하에 제공되어 있다. 관심있는 질환 조직에서 상승되어 있는 활성을 가진 프로테아제와 함께 질환 상태의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 사용할 때, 활성화가능한 항체는 CM1-CM2 기질 특이적 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 질환 조직에서의 수준보다 더 낮은 수준으로 존재하거나 불활성 상태(예를 들면, 자이모겐 형태 또는 억제제와의 복합체 형태)로 존재하는 조직에 비해 질환 조직에 대한 증가된 결합 속도를 나타낼 것이다. 작은 단백질 및 펩티드는 신장 여과 시스템에 의해 혈액으로부터 신속히 제거되고, CM1-CM2 기질에 특이적인 효소는 검출가능한 수준으로 존재하지 않기 때문에(또는 비-질환 조직에서 보다 더 낮은 수준으로 존재하거나 불활성 입체구조로 존재하기 때문에), 질환 조직에서의 활성화된 항체의 축적은 비-질환 조직에 비해 향상된다.

[0482] 또 다른 예에서, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다. 예를 들면, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 민감한 CM1-CM2 기질을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 효소의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출할 수 있다. 또 다른 예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 민감한 CM1-CM2 기질을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체를 사용하여 샘플에서 환원 조건의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출할 수 있다. 이 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해, 활성화가능한 항체를 검출가능하게 표지할 수 있고, 지지체(예를 들면, 고체 지지체, 예컨대, 슬라이드 또는 비드)에 결합시킬 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 부분 상에 위치할 수 있고, 예를 들면, 검출가능한 표지는 절단이 일어날 때까지 검출될 수 없는 소광된 형광 표지 또는 다른 표지일 수 있다. 예를 들면, 절단이 일어나기에 충분한 시간 동안 고정된 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체를, 효소 및/또는 환원제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 접촉시킨 후, 세척하여 과량의 샘플 및 오염물질을 제거함으로써 어세이를 수행할 수 있다. 그 다음, 샘플과 접촉시키 전에 활성화가능한 항체의 검출가능한 신

호의 변화, 예를 들면, 샘플 중의 절단제에 의한 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 검출가능한 신호의 존재 및/또는 증가를 이용하여 샘플 중의 절단제(예를 들면, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재를 평가한다.

[0483] 이러한 검출 방법은 절단될 때 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출도 제공하도록 개조될 수 있다. 따라서, 어세이는 절단제의 존재 또는 부재 및 관심있는 표적의 존재 또는 부재를 평가하도록 개조될 수 있다. 전술된 바와 같이 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준의 존재 및/또는 증가를 이용하여 절단제의 존재 또는 부재를 검출할 수 있고, 예를 들면, 검출가능하게 표지된 항-표적 항체를 사용하여 표적-AB 복합체를 검출함으로써 표적의 존재 또는 부재를 검출할 수 있다.

[0484] 활성화가능한 항체는 예를 들면, 프로테아제 절단 및 특정 표적에의 결합에 의한 활성화가능한 항체 활성화의 검증을 위한 제자리 영상화에도 유용하다. 제자리 영상화는 생물학적 샘플, 예컨대, 세포 배양물 또는 조직 박편에서 단백질분해 활성 및 표적의 위치확인을 가능하게 하는 기법이다. 이 기법을 이용하여, 검출가능한 표지(예를 들면, 형광 표지)의 존재를 기초로 소정의 표적에의 결합 및 단백질분해 활성 둘 다를 확인할 수 있다.

[0485] 이 기법들은 질환 부위로부터 유래한 임의의 동결된 세포 또는 조직(예를 들면, 종양 조직) 또는 건강한 조직의 사용 시 유용하다. 이 기법들은 신선한 세포 또는 조직 샘플의 사용 시에도 유용하다.

[0486] 이 기법들에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표지된다. 검출가능한 표지는 형광 염료(예를 들면, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC)), 근적외선(NIR) 염료(예를 들면, Qdot® 나노결정), 콜로이드성 금속, 햅텐, 방사성 마커, 바이오틴 및 증폭 시약, 예컨대, 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들면, 호스라디쉬 퍼록시다제 또는 알칼리성 포스파타제)일 수 있다.

[0487] 표지된 활성화가능한 항체와 함께 항온처리된 샘플에서의 표지의 검출은 상기 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 프로테아제를 함유한다는 것을 시사한다. 일부 실시양태에서, 넓은 스펙트럼 프로테아제 억제제, 예컨대, 본원에 기재된 프로테아제 억제제를 사용하고/하거나, 프로테아제에 특이적인 물질, 예를 들면, 항체, 예컨대, 프로테아제 매트립타제(MT-SP1)에 특이적이고 매트립타제의 단백질분해 활성을 억제하는 A11을 사용하여 프로테아제의 존재를 확인할 수 있다(예를 들면, 2010년 11월 11일자로 공개된 국제 공보 제WO 2010/129609호 참조). 넓은 스펙트럼 프로테아제 억제제, 예컨대, 본원에 기재된 프로테아제 억제제를 사용하고/하거나 보다 더 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 방법을 이용하여 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 프로테아제 및 프로테아제의 클래스를 확인할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적에 특이적인 물질, 예를 들면, 또 다른 항체를 사용하여 표적의 존재를 확인할 수 있거나, 검출가능한 표지를 비표지된 표적과 경쟁시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 표지된 이차 항체 또는 보다 더 복잡한 검출 시스템에 의한 검출과 함께 비표지된 활성화가능한 항체를 사용할 수 있다.

[0488] 유사한 기법도 생체내 영상화에 유용하고, 이때 대상체, 예를 들면, 인간을 비롯한 포유동물에서의 형광 신호의 검출은 질환 부위가 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에 특이적인 프로테아제를 함유한다는 것을 시사한다.

[0489] 이 기법들은 활성화가능한 항체의 프로테아제 특이적 CM1-CM2 기질을 기초로 다양한 세포들, 조직들 및 유기체들에서 프로테아제 활성을 검출하거나, 확인하거나 특징규명하기 위한 키트 및/또는 시약에도 유용하다.

[0490] 일부 실시양태에서, 제자리 영상화 및/또는 생체내 영상화는 치료할 환자를 확인하는 방법에서 유용하다. 예를 들면, 제자리 영상화에서, 활성화가능한 항체는 적절한 위치, 예를 들면, 종양 부위에서 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 가진 환자를 확인하기 위해 환자 샘플을 스크리닝하는 데 사용된다.

[0491] 일부 실시양태에서, 제자리 영상화는 본 개시의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른 방식으로 구체화하는 데 사용된다. 예를 들면, 표적, 및 시험되는 활성화가능한 항체의 절단가능한 모이어티(CM1-CM2 기질)에서 기질을 절단하는(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체를 축적하는) 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 마찬가지로, 이 방법을 이용할 때 표적, 및 시험되는 활성화가능한 항체의 CM1-CM2 기질에서 기질을 절단하는 프로테아제 중 어느 하나 또는 둘 다에 대한 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한(즉, 시험되는 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합하지 않은) 후보로서 확인된다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성을 나타내는 것으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될

수 있다.

[0492] 일부 실시양태에서, 생체내 영상화는 본 개시의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 집단을 확인하거나 다른 방식으로 구체화하는 데 사용된다. 예를 들면, 표적, 및 시험되는 활성화가능한 항체의 절단가능한 모이어티(CM1-CM2 기질)에서 기질을 절단하는(예를 들면, 질환 부위에서 활성화된 항체를 축적하는) 프로테아제 둘 다에 대한 양성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 이러한 CM1-CM2 기질을 포함하는 이러한 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보로서 확인된다. 마찬가지로, 음성을 나타내는 것으로 검사된 환자는 또 다른 형태의 요법에 적합한 후보(즉, 시험되는 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합하지 않은) 후보로서 확인된다. 일부 실시양태에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성을 나타내는 것으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들면, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM1-CM2 기질을 포함하는 활성화가능한 항체)가 확인될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다.

[0493] 약학 조성물

[0494] 본 개시의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(본원에서 "활성 화합물"로서도 지칭됨), 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 약학 조성물 내로 도입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학적 투여에 적합한 임의의 모든 용매들, 분산 매질들, 코팅제들, 항균제들, 항진균제들, 등장화제들, 흡수 지연제들 등을 포함하기 위한 것이다. 적합한 담체는 본원에 참고로 도입되는, 당분야의 표준 기준 교재인 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences)의 가장 최신 개정판에 기재되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 적합한 예로는 물, 식염수, 링커 용액, 덱스트로스 용액 및 5% 인간 혈청 알부민이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 리포좀 및 비-수성 비히클, 예컨대, 고정유도 사용될 수 있다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 물질의 사용은 당분야에서 잘 공지되어 있다. 임의의 보편적인 매질 또는 물질이 활성 화합물과 상용불가능한 경우를 제외하고, 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물도 조성물 내로 도입될 수 있다.

[0495] 본 개시의 약학 조성물은 그의 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예를 들면, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들면, 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막 및 직장 투여가 있다. 비경구, 피내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분들을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 생리식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이팅제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 긴장성의 조절을 위한 물질, 예컨대, 염화나트륨 또는 덱스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대, 염산 또는 수산화나트륨에 의해 조절될 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기, 또는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 다회용량 바이알 내에 봉입될 수 있다.

[0496] 주사 사용에 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리식염수, 정균수, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 주사기 사용가능성이 존재할 정도로 유체이어야 한다. 조성물은 제조 및 저장의 조건 하에서 안정해야 하고 미생물, 예컨대, 세균 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅제, 예컨대, 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구된 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제들, 항진균제들, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 등장화제, 예를 들면, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 물질, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0497] 멸균 주사가능한 용액은 요구된 경우 상기 나열된 성분들 중 하나 또는 이들의 조합물과 함께 요구된 양의 활성 화합물을 적절한 용매 내로 도입한 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 나열된 다른 성분들 중 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 활성 화합물을 도입함으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분과 임의의 추가 원하는 성분으로 구성된 분말을 이의 미리 멸균 여과된 용액으로부터 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0498] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함한다. 경구 조성물은 젤라틴 캡슐 내로 봉입될 수 있거나 정제로 압착될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적으로, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입될 수 있고 정제, 트로치(troches) 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 구강세척제로서 사용될 유체 담체를 사용함으로써 제조될 수도 있고, 이때 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되고 헹궈지고 뱉어지거나 삼켜진다. 약학적으로 상용가능한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로치 등은 하기 성분들 중 임의의 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 검 트라가칸쓰 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대, 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예컨대, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대, 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예컨대, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 풍미제.

[0499] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들면, 기체, 예컨대, 이산화탄소를 함유하는 가압된 용기 또는 분배기, 또는 분사기로부터 에어로졸 분무의 형태로 전달된다.

[0500] 전신 투여는 경막 또는 경피 수단에 의해 달성될 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 경막 투여를 위해, 세제, 담즙염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 코 분무제 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당분야에서 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제형화된다.

[0501] 화합물은 (예를 들면, 보편적인 좌제 기제, 예컨대, 코코아 버터 및 다른 글리세라이드와 함께) 좌제의 형태로, 또는 직장 전달을 위한 정체 관장의 형태로 제조될 수도 있다.

[0502] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 신체, 예컨대, 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 조절된 방출 제형으로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호할 담체로 제조된다. 생체분해가능한 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리젖산이 사용될 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 방법은 당분야에서 숙련된 자에게 자명할 것이다. 물질은 알자 코포레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스 인코포레이티드(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 수득될 수도 있다. (바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 사용하여 감염된 세포로 표적화되는 리포좀을 포함하는) 리포좀 현탁액도 약학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 예를 들면, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 당분야에서 숙련된 자에게 잘 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0503] 투여의 용이성 및 용량의 균일성을 위해 경구 또는 비경구 조성물을 용량 유닛 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 용량 유닛 형태는 치료될 대상체를 위한 단일 용량으로서 맞춰진 물리적으로 별개의 유닛을 지칭하고; 각각의 유닛은 요구된 약학 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정의 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 용량 유닛 형태를 위한 상세한 요건은 활성 화합물의 독특한 특징 및 달성될 구체적인 치료 효과, 및 개체의 치료를 위한 이러한 활성 화합물의 조제 분야에 내재하는 한계에 의해 좌우되고 직접적으로 의존한다.

[0504] 약학 조성물은 투여를 위한 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0505] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에서 더 기재될 것이다.

[0506] **실시예**

[0507] **실시예 1. 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 세린 프로테아제(SP) 절단가능한 항-Jagged 활성화가능한 항체**

[0508] 본 실시예는 Jagged 표적, 예를 들면, Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 결합하는 활성화가능한 항체의 생성 및 평가를 입증하고, 이때 상기 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제의 존재 하에서 활성화된다.

[0509] 본원에 기재된 연구는 하기 기질 서열을 사용하고, 이때 LP'는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드이다. CM1-CM2 기질 1001/LP'/0001의 경우, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이고, 하기 표에서 모든 다른 CM1-CM2의 경우, LP'는 GG이다:

CM1-CM2 기질	AA 서열	서열번호
2001	ISSGLLSGRSDNH	1
1001/LP'/0001	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH	2
1004/LP'/0003	AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG	3
0003/LP'/1004	TSTSGRSANPRGGGAVGLLAPP	4
1003/LP'/0003	VHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRG	5
0003/LP'/1003	TSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGP	6
1004/LP'/0001	AVGLLAPPGGLSGRSDNH	7
0001/LP'/1004	LSGRSDNHGGAVGLLAPP	8
1003/LP'/0001	VHMPLGFLGPGGLSGRSDNH	9
0001/LP'/1003	LSGRSDNHGGVHMPLGFLGP	10

[0510]

[0511] 항-Jagged 활성화가능한 항체 경쇄의 구축을 다음과 같이 수행하였다.

[0512] CM1-CM2 기질을 다음과 같이 Jagged 활성화가능한 항체 벡터(PCT 공보 제WO2013/192550호에 기재됨) 내로 도입하였다. 표준 분자생물학 기법을 이용하여, CM1-CM2 기질을 코딩하는 정방향(F) 프라이머(표 A 참조) 및 역방향(R) 프라이머 CX1198을 사용하여 Jagged 활성화가능한 항체의 기질 및 VL 도메인을 증폭한 후, XhoI 및 BsiWI 제한 부위를 사용하는 활성화가능한 항체 벡터 내로 클로닝하였다. 생성된 벡터는 하기 항-Jagged 활성화가능한 항체 경쇄를 코딩하였다.

[0513] [표 A]

CM1-CM2 발현 벡터를 구축하는 데 사용된 프라이머

CX1198	경쇄 R	Gtgcagccaccgtacgtttgatttccaccttggtccc (서열번호 37)
CX2066	2001 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTATCTCTTCCGGAC TGCTGTCCGGCAGATCCGACAATCACGGCGGAGGCTC TGacatccagatgacccagtctc(서열번호 38)
CX2067	1001/LP'/0001 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTATCTCTTCTGGCC TGCTGTCTAGCGGCGGCTCCGGCGGATCTCTGTCTGG CAGATCTGACAACCACGGCGGAGGCTCCGacatccag atgacccagtctc(서열번호 39)
CX2190	1004/LP'/0003 F	CaggggggctcgagcGGAGGATCTGCTGTGGGACTGC TGGCTCCTCCTGGCGGCACATCTACCTCTGGCAGATC CGCCAACCCTCGGGGCGGAGGATCTGacatccagatg acccagtctc(서열번호 40)
CX2191	0003/LP'/1004 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCCACATCTACCTCTG GCAGATCCGCCAACCCCAGAGGTGGCGGAGCTGTGGG ACTGCTGGCTCCACCAGGCGGATCTGacatccagatg acccagtctc(서열번호 41)
CX2192	1003/LP'/0003 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTGTGCATATGCCCC TGGGCTTTCTGGGCCCTGGCGGCACATCTACCTCTGG CAGATCCGCCAACCCTCGGGGCGGAGGATCTGacatc cagatgacccagtctc(서열번호 42)
CX2193	0003/LP'/1003 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCCACATCTACCTCTG GCAGATCCGCCAACCCCAGAGGCGGCGGAGTGCATAT GCCTCTGGGCTTTCTGGGACCTGGCGGCTCTGacatc cagatgacccagtctc(서열번호 43)
CX2242	1004/LP'/0001 F	CaggggggctcgagcGGAGGATCTGCTGTGGGACTGC TGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCTGGCAGATCTGATAA CCACGGCGGCTCCGacatccagatgacccagtctc (서열번호 44)

[0514]

CX2243	0001/LP'/1004 F	CaggggggctcgagcGGAGGCTCTGGCCTGTCTGGCAGATCCGATAACCATGGCGGCGCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGATCTGacatccagatgacccagtctc(서열번호 45)
CX2244	1003/LP'/0001 F	CaggggggctcgagcGGCGGCTCTGTGCATATGCCCCTGGGCTTTCTGGGACCTGGCGGCCTGTCTGGCAGATCCGATAATCACGGCGGCTCCGacatccagatgacccagtctc(서열번호 46)
CX2245	0001/LP'/1003 F	CaggggggctcgagcGGAGGCTCTGGCCTGTCTGGCAGATCTGATAACCACGGCGGCGTGCACATGCCCCTGGGCTTTCTGGGACCTGGCGGATCTGacatccagatgaccagtctc(서열번호 47)

[0515]

[0516] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체 Lc

[0517] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggctctatctcttccggactgctgtccggcagatccgacaatcacggcggaggctctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 48)

[0518]

[0519] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 49)

[0520]

[0521] 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체 Lc

[0522] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctatctcttccggactgctgtccggcagatccgacaatcacggcggaggctctgacatcca
gatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgc
cgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagccc
ctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtgg
cagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgca
acttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtgg
aaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagtt
gaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaa
gtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagc
aggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagacta
cgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcaca
[0523] aagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 419)

[0524] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
[0525] KSFNRGEC(서열번호 420)

[0526] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 활성화가능한 항체 1001/LP'/0001 Lc

[0527] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctatctcttctggcctgctgtctagcggcggctccggcggatc
tctgtctggcagatctgacaaccacggcggaggctccgacatccagatgacccagtctcca
tcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagca
ttagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatcta
tgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggaca
gatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaac
agacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggt
ggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcc
tctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtgg
ataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacag
cacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtc
tacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggg
[0528] gagagtgt(서열번호 50)

[0529] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSDIQMTQSP
SSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV

[0530] **YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 51)

[0531] 항-Jagged 활성화가능한 항체 1001/LP'/0001 Lc

[0532] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctatctcttctggcctgctgtctagcggcggctccggcggatctctgtctggcagatctga
caaccacggcggaggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatct
gtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaatt
ggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgca
aagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatc
agcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctc
cgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtctt
catcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctg
aataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgg
gtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcag
caccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacc

[0533] **catcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt**(서열번호 421)

[0534] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGGGSDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0535] **HQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 422)

[0536] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 1004/LP'/0003 활성화가능한 항체 Lc

[0537] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggatctgctgtgggactgctggctcctcctggcggcacatctacctc
tggcagatccgccaaccctcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcc
tccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatta
gcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgc
ggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagat
ttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaga
cggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggc
tgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctct
gttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata
acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac
gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt(서열번호 52)

[0538]

[0539] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 53)

[0540]

[0541] 항-Jagged 1004/LP'/0003 활성화가능한 항체 Lc

[0542] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggat
ctgctgtgggactgctggctcctcctggcggcacatctacctctggcagatccgccaaccc
tcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggt
atcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaag
tggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagc
agtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgt
tattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcat
cttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat
cagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 423)

[0543]

[0544] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 424)

[0545]

[0546] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 0003/LP'/1004 활성화가능한 항체 Lc

[0547] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggtggcgg
agctgtgggactgctggctccaccaggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcc
tccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcatta
gcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgc
ggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagat
ttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacaga
cggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggc
tgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctct
gttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggata
acgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcac
ctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctac
gcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggag
agtgt(서열번호 54)

[0548]

[0549] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 55)

[0550]

[0551] 항-Jagged 0003/LP'/1004 활성화가능한 항체 Lc

[0552] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggtggcggagctgtgggactgctggc
tccaccaggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgta
ggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggt
atcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaag
tggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagc
agtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgt
tattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcat
cttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaat
aacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat
cagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 425)

[0553]

[0554] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 426)

[0555]

[0556] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 1003/LP'/0003 활성화가능한 항체 Lc

[0557] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctgtgcatatgcccctgggctttctgggccctggcggcacatc
tacctctggcagatccgccaaccctcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtct
ccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga
gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgat
ctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctggg
acagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc
aacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtac
ggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact
gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg
tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga
cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa
gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca
ggggagagtgt(서열번호 56)

[0558]

[0559] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK

[0560] VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 57)

[0561] 항-Jagged 1003/LP'/0003 활성화가능한 항체 Lc

[0562] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctgtgcatatgcccctgggctttctgggccctggcggcacatctacctctggcagatccgc
caaccctcggggcggaggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca
tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa
attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt
gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc
ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat
cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc
acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (서열번호
427)

[0563]

[0564] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGTSTSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 428)

[0565]

[0566] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 0003/LP'/1003 활성화가능한 항체 Lc

[0567] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggcggcgg
agtgcatatgcctctgggctttctgggacctggcggctctgacatccagatgacccagtct
ccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcaga
gcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgat
ctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctggg
acagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtc
aacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtac
ggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaact
gcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagg
tggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga
cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa
gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaaca

[0568] **ggggagagtgt(서열번호 58)**

[0569] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQS
PSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK

[0570] **VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 59)**

[0571] 항-Jagged 0003/LP'/1003 활성화가능한 항체 Lc

[0572] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ccacatctacctctggcagatccgccaaccccagaggcggcggagtgcatatgcctctggg
ctttctgggacctggcggctctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca
tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa
attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt
gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc
ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat
cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc
acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호

[0573] **429)**

[0574] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSTSTSGRSANPRGGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 430)

[0575]

[0576] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체 Lc

[0577] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggatctgctgtgggactgctggctcctcctggtggcctgtctggcag
atctgataaccacggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgca
tctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaa
attggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagttt
gcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgc
ctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgt
cttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctg
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaat
cgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcag
cagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtc
acccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 60)

[0578]

[0579] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSA
SVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT
ISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 61)

[0580]

[0581] 항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체 Lc

[0582] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggat
ctgctgtgggactgctggctcctcctggtggcctgtctggcagatctgataaccacggcgg
ctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtc
accatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaac
cagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtcccatc
aaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacct
gaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggccaag
ggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatc
tgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatccc
agagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggaga
gtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgag
caaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagc
[0583] tcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 431)

[0584] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRV
TITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
[0585] SPVTKSFNRGEC(서열번호 432)

[0586] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 0001/LP'/1004 활성화가능한 항체 Lc

[0587] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatccgataaccatggcggcgctgtggg
actgctggctcctcctggtggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtct
gcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatt
taaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccag
tttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctc
accatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtgg
cgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatc
tgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgc
ctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcct
cagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaa
gtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열
[0588] 번호 62)

[0589] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLS
ASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC
LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE

[0590] **VTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 63)**

[0591] 항-Jagged 0001/LP'/1004 활성화가능한 항체 Lc

[0592] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggct
ctggcctgtctggcagatccgataaccatggcggcgctgtgggactgctggctcctcctgg
tggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacaga
gtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcaga
aaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggtccc
atcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaa
cctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcggcc
aagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcc
atctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctat
cccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccagg
agagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg

[0593] **agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 433)**

[0594] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGAVGLLAPPGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

[0595] **SSPVTKSFNRGEC(서열번호 434)**

[0596] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 1003/LP'/0001 활성화가능한 항체 Lc

[0597] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggcggctctgtgcatatgcccctgggctttctgggacctggcggcctgtc
tggcagatccgataatcacggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctg
tctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagct
atttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatc
cagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcact
ctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttg
tggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcacc
atctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtg
tgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccc
tccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacag
cctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgc
gaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
[0598] **(서열번호 64)**

[0599] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSL
SASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT
LTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
[0600] **EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 65)**

[0601] 항-Jagged 1003/LP'/0001 활성화가능한 항체 Lc

[0602] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggcggct
ctgtgcatatgcccctgggctttctgggacctggcggcctgtctggcagatccgataatca
cggcggctccgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagac
agagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagc
agaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtggggt
cccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctg
caacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttattcg
gccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttccc
gccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttc
tatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactccc
aggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgac
gctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggc
[0603] **ctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 435)**

[0604] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSVHMPLGFLGPGGLSGRSDNHGGSDIQMTQSPSSLSASVGD
RVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
QPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 436)

[0605]

[0606] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 0001/LP'/1003 활성화가능한 항체 Lc

[0607] 뉴클레오티드 서열

Caaggccagtctggccagtgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcagg
ggggctcgagcggaggctctggcctgtctggcagatctgataaccacggcggcgtgcacat
gcccctgggctttctgggacctggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctcc
ctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagca
gctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggc
atccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttc
actctcaccatcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacgg
ttgtggcgcctccgttattcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgc
accatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtt
gtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacg
ccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccta
cagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcc
tgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagt
gt(서열번호 66)

[0608]

[0609] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSS
LSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 437)

[0610]

[0611] 항-Jagged 0001/LP'/1003 활성화가능한 항체 Lc

[0612] 뉴클레오티드 서열

Tgcaatatttggctcgtaggtggtgattgcaggggctggcaggggggctcgagcggaggct
ctggcctgtctggcagatctgataaccacggcggcgtgcacatgcccctgggctttctggg
acctggcggatctgacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtagga
gacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatc
agcagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgcggcatccagtttgcaaagtgg
ggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagt
ctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagacggttgtggcgcctccgttat
tcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgtacggtggctgcaccatctgtcttcatctt
cccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataac
ttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaact
cccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccct
gacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcag
[0613] **ggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt(서열번호 438)**

[0614] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSGLSGRSDNHGGVHMPLGFLGPGGSDIQMTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ
[0615] **GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 439)**

[0616] 항-Jagged 활성화가능한 항체 Hc

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
[0617] **SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 67)**

[0618] 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체 시험관내 결합 및 활성화를 다음과 같이 평가하였다.

[0619] 일시적으로 형질감염된 HEK-293 세포로부터 항-Jagged 활성화가능한 항체를 발현시키고 단백질 A 크로마토그래피로 배양물 상청액으로부터 정제하였다. 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체가 MMP 및 세린 프로테아제 둘 다에 의해 활성화될 수 있는지를 확인하기 위해, 정제된 활성화가능한 항체를 uPA 및/또는 MMP14로 분해한 후, 인간 Jagged 1-Fc에 결합하는 능력에 대해 ELISA로 평가하였다. ELISA 플레이트(Greiner Bio-One #655061)를 4℃에서 하룻밤 동안 행크 균형 염 용액(pH 7.4)(HBSS)(Teknova #H8057)에서 1 마이크로그램/㎖의 농도로 인간 Jag1-Fc(R&D #1277-JG-050)로 코팅하였고; 본원에서 사용될 때, 마이크로그램(들)은 ug 및 ㎍로도 표시된다. 플레이트를 실온(RT)에서 1시간 동안 HBSS 중의 2% 탈지 분유(NFDM)로 차단하였다. 블록을 제거하고 항-Jagged 항체 4D11, 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체, 또는 분해된 활성화가능한 항체를 표시된 농도로 2% NFDM/HBSS에 첨가하고 RT에서 1시간 동안 항온처리하였다. 2% NFDM/HBSS로 1:30,000까지 희석된 HRP-접합된 $F'_{Ab(2)}$ 특이적 마우스 항-인간 IgG(Jackson ImmunoResearch #209-035-097)를 첨가하기 전에, ELISA 플레이트를 과량의 0.05% TWEEN 함유 HBSS(HBSS-T)로 3회 세척하였다. 그 후, ELISA 플레이트를 HBSS-T로 3회 세척하고 1-단계 TMB 기질(Pierce/Thermo Fisher #NC0140927)을 사용하여 현상하였다. 상기 플레이트를 OD_{450}에서 판독하고 프리

즘 소프트웨어를 사용하여 작도하였다.

[0620] 도 1은 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체(들)가 (a) uPA 또는 MMP14에 의한 절단 전에 효과적으로 차폐되었고 (b) uPA 또는 MMP14, 또는 uPA와 MMP14의 조합물에 의해 절단되었을 때 항체와 동등한 결합을 보였다는 것을 입증한다.

[0621] CM1-CM2 기질을 함유하는 항-Jagged 활성화가능한 항체 약동학을 다음과 같이 비-종양 보유 누드 마우스에서 평가하였다.

[0622] 차폐물 및 기질의 안정성을 위한 대용물로서, CM1-CM2 기질 2001 및 1001/LP'/0001을 함유하는 항-Jagged 활성화가능한 항체의 약동학을 비-종양 보유 마우스에서 항-Jagged 항체의 약동학과 비교하였다. 마우스/인간 교차-반응성 항-Jagged 항체는 정상 조직에서의 Jagged 1/2의 결합으로 인해 마우스에서 신속한 제거를 보인다. 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체가 순환계에서 차폐된(안정한) 상태로 유지되는 경우, 활성화가능한 항체는 표적-매개된 제거를 피해야 하고 연장된 혈청 반감기를 보여야 한다.

[0623] 항-Jagged 항체 및 활성화가능한 항체의 혈장 약동학을 다음과 같이 평가하였다. 표 B에 나타낸 바와 같이, 각각의 군은 5마리 마우스들의 2개 코호트로 구성되었다. 단회 정맥내 용량인 5 mg/kg의 표시된 화합물을 마우스에게 제공하였다. 리튬 헤파린처리된 혈장을 투약 후 24시간, 96시간 및 10일에서 코호트 1로부터 채취한 반면, 혈장을 이소플루란 마취 하에서 안와후 경로로 48시간, 7일 및 14일에서 코호트 2로부터 채취하였다. 인간 IgG 샌드위치 ELISA를 이용하여 총 혈장 인간 IgG 수준을 검출하였다. 요약하건대, ELISA 플레이트(Costar 3590 Fisher Scientific Cat. # 07-200-35)를 4℃에서 하룻밤 동안 1 ㎍/㎖의 농도로 인산염 완충 식염수(PBS) 중의 아피니퓨어(AffiniPure) 염소 항-인간 IgG F(ab')$_2$ 단편 특이적 항체(Jackson ImmunoResearch Cat. # 109-006-097)로 코팅하였다. 플레이트를 실온(RT)에서 1시간 동안 수퍼블록(Superblock)(ScyTek Laboratories Cat. # AAA500)으로 차단하였다. 블록을 제거하였고, 적절하게 희석된 표준물(검사 제품) 및 검사 샘플(혈장 샘플)을 플레이트에 첨가하고 RT에서 1시간 동안 항온처리하였다. 1:25,000까지 희석된 아피니퓨어 염소 항-인간 IgG F(ab')$_2$ 단편 특이적 호스라디쉬 퍼록시다제(HRP)(Jackson ImmunoResearch Cat. # 109-035-097)를 첨가하기 전에, ELISA 플레이트를 과량의 0.05% TWEEN 함유 PBS(PBS-T)로 3회 세척하였다. 그 후, ELISA 플레이트를 PBS-T로 3회 세척하였고 제조자의 프로토콜에 따라 1-단계 TMB 기질(Pierce/Thermo Fisher #NC0140927)을 사용하여 현상하였다. 검사 샘플 값을 표준 곡선과 비교함으로써 혈청 인간 IgG 수준을 계산하였다. 희소 샘플링과 함께 비구획 분석을 이용하여 약동학 파라미터를 계산하였다(Phoenix WinNonlin v6.3).

[0624] 도 2에 나타낸 바와 같이, 항-Jagged 항체는 신속히 제거되었고 10일째 날까지 어세이의 검출 한계 미만이었다. 대조적으로, 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체 1001/LP'/0001 및 2001은 유의하게 연장된 반감기를 보였는데, 이 결과는 활성화가능한 항체가 순환계에서 안정하고 잘 차폐된 상태로 유지되었다는 것을 시사한다.

[0625] [표 B]

항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체 2001 및 1001/LP′/0001 의 약동학적 분석을 위한 군 및 투약

군	N	치료	용량(mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	일정	경로
1	2x5	항-Jagged	5	10	단회	IP
2	2x5	항-Jagged 활성화가능한 항체 2001	5	10	단회	IP
3	2x5	항-Jagged 활성화가능한 항체 1001/LP′/0001	5	10	단회	IP

[0626]

[0627] 항-Jagged CM1-CM2 기질 함유 활성화가능한 항체 약물 접합체의 안전성 및 효능의 생체내 평가를 다음과 같이 수행하였다.

[0628] SPDB 링커를 통해 메이탄시노이드 DM4(예를 들면, 미국 특허 제7,276,497호 참조)에 접합된 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체를 포함하는 항-Jagged CM1-CM2 기질 함유 2001 활성화가능한 항체 약물 접합체의 효능을 인간 유방암 세포주 HCC1806 이종이식편 종양 모델에서 평가하였다. HCC1806 세포를 대수기 생장 동안 회수하고 5 x 10^7개 세포/㎖의 농도로 PBS 중의 50% 매트리겔(BD Biosciences)에 재현탁하였다. 5 x 10^6개의 세포를 마우스의 우측 옆구리에 피하 주사하고 100 내지 150 mm^3의 평균 부피까지 생장시켰다. 마우스들을 무작위 배정하고 표 C에 표시된 바와 같이 투약하였다. 연구 지속기간 동안 종양 부피 및 체중을 매주 2회 측정하였고, 효능 및 안전성의 측정치를 각각 수득하였다.

[0629] 도 3은 PBS로 치료받은 동물들, 동종형-SPDB-DM4로 치료받은 동물들, 항-Jagged-SPDB-DM4 약물 접합체(ADC)로 치료받은 동물들 및 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체 약물 접합체로 치료받은 동물들에 대한 군 평균 종양 부피 ± 평균의 표준 오차(SEM)를 보여준다. (PBS 및 동종형-SPDB-DM4) 중 어느 대조군도 종양 성장 억제를 보이지 않은 반면, 항-Jagged ADC 군 및 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체 약물 접합체 군 둘 다가 종양 퇴행을 보여주었다. 항-Jagged ADC로 치료받은 동물은 도 4에 나타낸 바와 같이 체중 손실에 의해 측정된 바와 같이 상당한 부작용을 보였다. 그러나, 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체 약물 접합체로 치료받은 동물은 체중 손실을 보이지 않았는데(도 4에도 표시됨), 이 결과는 항-Jagged CM1-CM2 활성화가능한 항체 약물 접합체의 활성이 종양에 국한된다는 것을 입증한다.

[0630] [표 C]

HCC1806 연구를 위한 군 및 용량 일정

군	카운트	치료	용량(mg/kg)	일정	경로
1	8	PBS	10	q7dx2	IV
3	8	동종형-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV
4	8	항-Jagged-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV
5	8	항-Jagged 2001 활성화가능한 항체-SPDB-DM4	10	q7dx2	IV

[0631]

[0632] **실시예 2. 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 세린 프로테아제(SP) 절단가능한 항-EGFR 활성화가능한 항체**

[0633] 본 실시예는 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 결합하는 활성화가능한 항체의 생성 및 평가를 입증하고, 이때 상기 활성화가능한 항체는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제의 존재 하에서 활성화된다.

[0634] 활성화가능한 항-Jagged 항체를 생성하기 위해 실시예 1에서 이용된 방법과 유사한 방법을 이용하여 본 실시예에서 사용된 활성화가능한 항-EGFR 항체를 생성하였다.

[0635] 여기에 기재된 연구는 하기 기질 서열들을 사용하였고, 이때 LP'는 CM1과 CM2 사이의 연결 펩티드이다. 하기 표에서 모든 CM1-CM2 기질기들의 경우, LP'는 GGSGGS(서열번호 350)이다:

[0636]

CM1-CM2 기질	아미노산 서열	뉴클레오티드 서열
0001	LSGRSDNH (서열번호 18)	TTAAGCGGGCGGTCGGACAACCAC (서열번호 23)
0002	LSGRSGNH (서열번호 19)	CTTAGCGGGCGGAGCGGCAACCAC (서열번호 24)
1001	ISSGLLSS (서열번호 20)	ATCTCCTCCGGGCTACTGAGTTCT (서열번호 25)
1002	QNQALRMA (서열번호 21)	CAGAACCAGGCGCTCAGAATGGCA (서열번호 26)
2001	ISSGLLSGRSDNH (서열번호 1)	ATATCATCCGGCCTCCTTAGCGGC CGTTCCGACAATCAC (서열번호 27)
2002	ISSGLLSGRSGNH (서열번호 22)	ATAAGTTCTGGGCTCCTGTCGGGC CGGAGTGGAAATCAC (서열번호 28)
0001/LP'/1001	LSGRSDNHGGSGGSISSGLLSS (서열번호 11)	CTGAGCGGGCGGTCCGATAATCAT GGTGGTTCAGGAGGGAGTATTTCT TCCGGCTTACTGAGTAGC (서열번호 29)
1001/LP'/0001	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNH (서열번호 2)	ATCTCCTCTGGGTTGCTTTCTTCA GGAGGTTCAGGGGGGAGCCTGAGC GGACGCTCCGACAACCAT (서열번호 30)
0002/LP'/1001	LSGRSGNHGGSGGSISSGLLSS (서열번호 12)	CTCTCAGGAAGATCCGGAAATCAT GGGGGGTCTGGGGGGAGTATCTCA TCAGGTCTGCTGAGCAGC (서열번호 31)
1001/LP'/0002	ISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNH (서열번호 13)	ATCTCAAGTGGGCTGTTAAGTTCC GGCGGCAGTGGAGGGTCCCTAAGC GGCCGCAGCGGGAATCAC (서열번호 32)

0001/LP'/1002	LSGRSDNHGGSGGSQNQALRMA (서열번호 14)	CTCTCTGGCCGCTCCGATAATCAT GGTGGATCCGGTGGCTCTCAGAAC CAGGCACTACGGATGGCA (서열번호 33)
1002/LP'/0001	QNQALRMAGGSGGSLSGRSDNH (서열번호 15)	CAGAACCAGGCGCTCAGGATGGCA GGGGGGAGTGGCGGAAGCCTTTCT GGTCGATCCGATAATCAC (서열번호 34)
0002/LP'/1002	LSGRSGNHGGSGGSQNQALRMA (서열번호 16)	CTTAGCGGACGCTCTGGCAACCAC GGAGGATCTGGAGGAAGTCAGAAC CAGGCCTTGCGCATGGCC (서열번호 35)
1002/LP'/0002	QNQALRMAGGSGGSLSGRSGNH (서열번호 17)	CAAAACCAGGCTCTGCGCATGGCT GGGGGGTCTGGTGGGAGCCTGAGC GGGCGGTCAGGAAACCAC (서열번호 36)

[0637]

[0638] 항-EGFR 중쇄(Hc):

[0639] 뉴클레오티드 서열:

CAGGTACAGCTGAAACAGTCTGGACCCGGGCTTGTACAGCCTAGTCAGTCACTGTCTATCA
CCTGTACCGTCTCAGGTTTTAGCCTGACAAATTACGGTGTGCATTGGGTACGCCAGTCTCC
CGGTAAGGGGCTGGAGTGGCTCGGCGTGATCTGGTCCGGGGGGAACACAGATTATAATACT
CCTTTCACATCTAGACTGTCCATCAACAAAGACAACTCCAAATCGCAGGTTTTTTTCAAGA
TGAATTCCCTGCAATCACAGGACACTGCCATCTATTATTGCGCGAGGGCCCTGACTTATTA
TGACTATGAGTTCGCTTATTGGGGCCAGGGGACGCTTGTGACCGTAAGCGCTGCTAGTACC
AAGGGCCCCAGTGTGTTCCCCCTTGCCCCCAGCAGTAAGTCCACCTCAGGTGGCACAGCTG
CCCTTGGGTGCCTTGTGAAGGATTACTTCCCAGAACCAGTGACCGTGAGCTGGAATTCCGG
AGCCCTTACCAGCGGTGTGCATACCTTTCCGGCCGTCCTGCAAAGCAGCGGACTTTACAGT
CTGTCTAGCGTGGTCACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGTACACAGACGTATATTTGCAACG
TTAATCACAAACCCTCAAACACAAAGGTGGACAAGAAAGTGGAGCCTAAATCATGTGATAA
GACACATACATGCCCTCCCTGCCCTGCACCGGAGCTCTTAGGTGGACCTTCAGTCTTTTTA
TTTCCACCTAAACCCAAAGATACACTTATGATCTCACGGACACCCGAGGTGACCTGCGTTG
TCGTGGATGTCTCACACGAAGACCCTGAAGTGAAATTCAATTGGTATGTTGACGGTGTTGA
GGTGCATAACGCAAAGACCAAGCCACGCGAGGAGCAGTATAATAGCACCTATAGGGTAGTC
AGCGTACTGACTGTTCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGTAAAGAGTACAAATGCAAGGTCT
CAAACAAGGCTCTCCCTGCCCCGATCGAGAAGACAATTTCTAAGGCCAAAGGGCAGCCCCG
GGAACCACAAGTCTATACCCTGCCACCCAGTCGGGATGAACTAACAAAAAATCAGGTGTCT
CTAACCTGCCTGGTGAAGGGATTTTACCCTTCCGATATAGCTGTGGAGTGGGAGTCTAATG
GCCAACCAGAGAATAATTACAAGACTACCCCCCCCGTTCTTGACAGTGATGGCTCGTTCTT
CTTATACTCAAAATTAACAGTCGACAAATCCCGATGGCAACAGGGCAATGTGTTTAGCTGT
AGCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCATTACACACAGAAGTCTCTGTCCTTGTCACCTG
GCAAG(서열번호 68)

[0640]

[0641] 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 69)

[0642]

[0643] 항-EGFR 경쇄:

[0644] 뉴클레오티드 서열:

ACCCAAATCCTCCTGACCCAGTCCCCTGTTATCCTTTCTGTGTCGCCCGGGGAGCGCGTTA
GCTTTAGCTGCCGCGCCAGTCAGTCAATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGTAC
GAACGGCAGTCCAAGGCTGCTGATCAAATACGCAAGTGAATCTATATCGGGGATTCCGTCT
CGGTTCAGCGGATCCGGAAGCGGGACTGACTTTACGCTCTCCATAAATAGCGTCGAAAGTG
AGGACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAACTGGCCGACCACATTTGGGGCCGG
AACCAAGTTGGAACTGAAGCGCACTGTGGCAGCTCCTAGTGTTTTTATTTTCCCCCCTTCT
GACGAGCAACTGAAAAGTGGTACAGCTTCAGTAGTTTGTTTGCTCAATAATTTCTACCCAC
GGGAAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTCGACAACGCATTACAGAGCGGCAACTCTCAAGAAAG
CGTGACGGAGCAGGATAGCAAGGACTCAACATATTCCTTGTCTTCCACTCTCACTCTGTCA
AAGGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTGTATGCGTGCGAAGTGACACACCAGGGATTATCAA
GCCCAGTGACCAAGTCCTTTAACCGTGGCGAATGC(서열번호 70)

[0645]

[0646] 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 111)

[0647]

[0648] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0649] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGCCAGAGCGGCCAATGCATCTCCCCCCGCGGTTGTCCCGACGGGCCGTACGTGATGT
ACGGCAGCTCCGGCGGCAGTGGGGGTAGCGGTGGGTCCGGGCTGAGTGGCCGGTCCGACAA
TCACGGGAGCTCGGGAACACAGATTCTGCTGACGCAATCTCCCGTGATCCTCTCGGTCTCA
CCCGGCGAACGGGTCTCGTTCAGCTGCAGAGCGTCCCAATCAATCGGGACCAATATTCACT
GGTACCAGCAAAGGACTAATGGGTCTCCCCGGCTGCTGATAAAATACGCCTCCGAGTCTAT
CTCGGGCATCCCATCCCGATTTAGTGGTAGCGGAAGCGGCACTGATTTCACCTTGTCTATT
AACAGCGTAGAATCTGAGGACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTA
CAACTTTCGGCGCCGGGACCAAACTAGAGTTAAAGCGTACTGTGGCTGCCCCCAGCGTTTT
TATTTTTCCGCCCAGCGACGAACAGCTGAAGTCAGGCACAGCCTCTGTGGTGTGTCTCCTG
AATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAAGTTCAGTGGAAAGTGGACAATGCCTTGCAGTCCG
GAAACAGTCAAGAGTCCGTGACCGAGCAGGACAGTAAGGATAGCACGTATAGCCTCTCTAG
TACTTTAACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCATGCGAAGTGACC

[0650] CATCAGGGGCTTTCCTCCCCCGTCACCAAGTCTTTCAATCGCGGGGAGTGT(서열번호 72)

[0651] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0652] HQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 73)

[0653] 항-EGFR 0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0654] 뉴클레오티드 서열:

TGCATCTCCCCCCGCGGTTGTCCCGACGGGCCGTACGTGATGTACGGCAGCTCCGGCGGCA
GTGGGGGTAGCGGTGGGTCCGGGCTGAGTGGCCGGTCCGACAATCACGGGAGCTCGGGAAC
ACAGATTCTGCTGACGCAATCTCCCGTGATCCTCTCGGTCTCACCCGGCGAACGGGTCTCG
TTCAGCTGCAGAGCGTCCCAATCAATCGGGACCAATATTCACTGGTACCAGCAAAGGACTA
ATGGGTCTCCCCGGCTGCTGATAAAATACGCCTCCGAGTCTATCTCGGGCATCCCATCCCG
ATTTAGTGGTAGCGGAAGCGGCACTGATTTCACCTTGTCTATTAACAGCGTAGAATCTGAG
GACATTGCAGACTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACAACTTTCGGCGCCGGGA
CCAAACTAGAGTTAAAGCGTACTGTGGCTGCCCCCAGCGTTTTTATTTTTCCGCCCAGCGA
CGAACAGCTGAAGTCAGGCACAGCCTCTGTGGTGTGTCTCCTGAATAACTTCTACCCCAGA
GAGGCCAAAGTTCAGTGGAAAGTGGACAATGCCTTGCAGTCCGGAAACAGTCAAGAGTCCG
TGACCGAGCAGGACAGTAAGGATAGCACGTATAGCCTCTCTAGTACTTTAACACTGTCCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCATGCGAAGTGACCCATCAGGGGCTTTCCTCC

[0655] CCCGTCACCAAGTCTTTCAATCGCGGGGAGTGT(서열번호 440)

[0656] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE
DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

[0657] **PVTKSFNRGEC**(서열번호 441)

[0658] **스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0002 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0659] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGTCAGTCCGGACAGTGTATTTCCCCTAGAGGTTGCCCTGACGGGCCGTATGTCATGT
ACGGTAGTTCTGGCGGTAGTGGCGGATCTGGCGGCAGTGGGCTGAGCGGACGTAGCGGGAA
TCACGGCTCATCCGGGACGCAGATACTGCTGACCCAGTCCCCCGTGATCCTGTCCGTGTCA
CCGGGCGAAAGGGTCAGTTTCTCTTGCCGAGCATCACAGTCCATAGGTACGAATATCCATT
GGTACCAGCAGCGGACCAATGGGAGCCCAAGACTGCTCATTAAGTACGCATCTGAGAGTAT
CTCAGGCATTCCAAGCAGGTTTTCCGGCAGTGGGAGCGGCACTGACTTCACCCTCAGCATT
AACAGCGTGGAAAGCGAAGACATTGCAGATTACTACTGCCAACAGAACAATAACTGGCCTA
CTACATTCGGGGCAGGAACTAAGTTGGAGCTCAAACGTACCGTCGCTGCTCCTAGCGTATT
TATTTTCCCTCCTAGCGATGAACAGTTGAAATCTGGTACCGCTAGTGTTGTGTGCTTACTG
AACAACTTTTATCCCCGGGAGGCCAAGGTACAATGGAAGGTGGACAATGCCCTCCAATCAG
GGAACAGCCAGGAGTCTGTTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCTC
TACCCTTACATTGAGCAAGGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTCTACGCTTGTGAGGTGACC

[0660] **CATCAGGGGCTCAGCAGCCCGGTGACAAAAAGCTTTAACCGGGGGGAATGC**(서열번호 74)

[0661] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0662] **HQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 75)

[0663] **항-EGFR 0002 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0664] 뉴클레오티드 서열:

TGTATTTCCCCTAGAGGTTGCCCTGACGGGCCGTATGTCATGTACGGTAGTTCTGGCGGTA
GTGGCGGATCTGGCGGCAGTGGGCTGAGCGGACGTAGCGGGAATCACGGCTCATCCGGGAC
GCAGATACTGCTGACCCAGTCCCCCGTGATCCTGTCCGTGTCACCGGGCGAAAGGGTCAGT
TTCTCTTGCCGAGCATCACAGTCCATAGGTACGAATATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCA
ATGGGAGCCCAAGACTGCTCATTAAGTACGCATCTGAGAGTATCTCAGGCATTCCAAGCAG
GTTTTCCGGCAGTGGGAGCGGCACTGACTTCACCCTCAGCATTAACAGCGTGGAAAGCGAA
GACATTGCAGATTACTACTGCCAACAGAACAATAACTGGCCTACTACATTCGGGGCAGGAA
CTAAGTTGGAGCTCAAACGTACCGTCGCTGCTCCTAGCGTATTTATTTTCCCTCCTAGCGA
TGAACAGTTGAAATCTGGTACCGCTAGTGTTGTGTGCTTACTGAACAACTTTTATCCCCGG
GAGGCCAAGGTACAATGGAAGGTGGACAATGCCCTCCAATCAGGGAACAGCCAGGAGTCTG
TTACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCTCTACCCTTACATTGAGCAA
GGCTGATTATGAGAAGCATAAGGTCTACGCTTGTGAGGTGACCCATCAGGGGCTCAGCAGC
CCGGTGACAAAAAGCTTTAACCGGGGGGAATGC(서열번호 442)

[0665]

[0666] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE
DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(서열번호 443)

[0667]

[0668] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0669] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGGCAGTCTGGGCAGTGTATTAGCCCCAGGGGGTGCCCCGACGGGCCTTACGTGATGT
ATGGCAGCTCCGGTGGCAGCGGAGGCTCTGGCGGGAGTGGGATCAGTTCCGGCCTGCTGAG
CTCCGGGTCAAGCGGGACCCAGATCTTGCTCACCCAATCACCAGTGATCCTAAGCGTGAGC
CCTGGCGAACGGGTCAGCTTCTCTTGCCGGGCATCTCAGAGTATTGGCACTAACATACACT
GGTACCAGCAGCGAACCAATGGGTCCCCCCGCCTTCTAATCAAATATGCTAGCGAATCCAT
TTCAGGAATTCCTAGCCGATTTAGCGGCAGCGGATCAGGCACTGACTTCACTCTGTCAATC
AACTCAGTTGAAAGCGAGGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAGAATAATAATTGGCCCA
CTACATTTGGAGCTGGAACAAAATTGGAGCTTAAGAGGACAGTGGCTGCGCCTAGTGTATT
TATCTTTCCCCCCTCTGACGAACAGTTGAAATCGGGAACCGCATCCGTCGTCTGTTTACTG
AACAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGATAATGCTTTGCAGTCTG
GCAACAGCCAGGAAAGCGTGACGGAGCAGGACTCAAAGGATAGTACATACTCCCTGTCCTC
CACCCTGACTCTGAGTAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACG
CACCAAGGGCTATCGAGCCCGGTCACCAAGTCTTTCAATCGTGGAGAATGC(서열번호 76)

[0670]

[0671] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT

[0672] HQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 77)

[0673] 항-EGFR 1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0674] 뉴클레오티드 서열:

TGTATTAGCCCCAGGGGGTGCCCCGACGGGCCTTACGTGATGTATGGCAGCTCCGGTGGCA
GCGGAGGCTCTGGCGGGAGTGGGATCAGTTCCGGCCTGCTGAGCTCCGGGTCAAGCGGGAC
CCAGATCTTGCTCACCCAATCACCAGTGATCCTAAGCGTGAGCCCTGGCGAACGGGTCAGC
TTCTCTTGCCGGGCATCTCAGAGTATTGGCACTAACATACACTGGTACCAGCAGCGAACCA
ATGGGTCCCCCCGCCTTCTAATCAAATATGCTAGCGAATCCATTTCAGGAATTCCTAGCCG
ATTTAGCGGCAGCGGATCAGGCACTGACTTCACTCTGTCAATCAACTCAGTTGAAAGCGAG
GACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAGAATAATAATTGGCCCACTACATTTGGAGCTGGAA
CAAAATTGGAGCTTAAGAGGACAGTGGCTGCGCCTAGTGTATTTATCTTTCCCCCCTCTGA
CGAACAGTTGAAATCGGGAACCGCATCCGTCGTCTGTTTACTGAACAACTTCTATCCCAGA
GAGGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGATAATGCTTTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCG
TGACGGAGCAGGACTCAAAGGATAGTACATACTCCCTGTCCTCCACCCTGACTCTGAGTAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAAGTGACGCACCAAGGGCTATCGAGC

[0675] CCGGTCACCAAGTCTTTCAATCGTGGAGAATGC(서열번호 444)

[0676] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE
DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

[0677] PVTKSFNRGEC(서열번호 445)

[0678] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0679] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGGCAATCAGGACAATGCATCAGCCCTAGGGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGT
ACGGTAGCTCTGGGGGCTCAGGAGGCAGCGGGGGAAGCGGACAAAACCAGGCCTTACGAAT
GGCTGGCAGCTCTGGCACCCAGATATTGCTGACGCAGAGTCCAGTTATCCTTAGTGTCAGC
CCTGGTGAACGGGTTTCATTTAGTTGCCGTGCCTCCCAGTCTATTGGAACGAACATTCATT
GGTACCAGCAAAGGACCAACGGTTCACCCAGGTTGCTTATCAAGTATGCTTCAGAGTCAAT
CTCCGGGATTCCCTCAAGGTTTTCAGGCTCTGGCTCAGGTACCGATTTTACGCTGAGCATC
AACTCCGTGGAGAGTGAGGACATTGCTGATTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCGA
CAACTTTCGGCGCCGGCACAAAGCTGGAACTTAAGCGTACTGTGGCTGCGCCATCTGTCTT
CATTTTTCCGCCCTCGGACGAGCAGTTGAAGTCAGGGACCGCCTCTGTCGTGTGCCTTCTC
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAAGTTGATAATGCACTTCAGAGCG
GGAATAGCCAGGAGAGCGTGACGGAACAGGACTCTAAGGACTCCACCTATTCTCTCTCATC
CACCCTTACTCTCTCTAAAGCCGACTACGAAAAGCATAAGGTTTATGCTTGCGAAGTCACT
[0680] CATCAAGGGCTATCTAGTCCGGTCACTAAAAGCTTCAACAGAGGTGAATGT(서열번호 78)

[0681] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGSSGTQILLTQSPVILSVS
PGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSI
NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
[0682] HQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 79)

[0683] 항-EGFR 1002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0684] 뉴클레오티드 서열:

TGCATCAGCCCTAGGGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGTACGGTAGCTCTGGGGGCT
CAGGAGGCAGCGGGGGAAGCGGACAAAACCAGGCCTTACGAATGGCTGGCAGCTCTGGCAC
CCAGATATTGCTGACGCAGAGTCCAGTTATCCTTAGTGTCAGCCCTGGTGAACGGGTTTCA
TTTAGTTGCCGTGCCTCCCAGTCTATTGGAACGAACATTCATTGGTACCAGCAAAGGACCA
ACGGTTCACCCAGGTTGCTTATCAAGTATGCTTCAGAGTCAATCTCCGGGATTCCCTCAAG
GTTTTCAGGCTCTGGCTCAGGTACCGATTTTACGCTGAGCATCAACTCCGTGGAGAGTGAG
GACATTGCTGATTATTACTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCGACAACTTTCGGCGCCGGCA
CAAAGCTGGAACTTAAGCGTACTGTGGCTGCGCCATCTGTCTTCATTTTTCCGCCCTCGGA
CGAGCAGTTGAAGTCAGGGACCGCCTCTGTCGTGTGCCTTCTCAATAACTTCTATCCCAGA
GAGGCTAAAGTCCAGTGGAAAGTTGATAATGCACTTCAGAGCGGGAATAGCCAGGAGAGCG
TGACGGAACAGGACTCTAAGGACTCCACCTATTCTCTCTCATCCACCCTTACTCTCTCTAA
AGCCGACTACGAAAAGCATAAGGTTTATGCTTGCGAAGTCACTCATCAAGGGCTATCTAGT
[0685] CCGGTCACTAAAAGCTTCAACAGAGGTGAATGT(서열번호 446)

[0686] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVS
FSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESE
DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(서열번호 447)

[0687]

[0688] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 2001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0689] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGCCAGTCTGGACAATGTATCAGCCCCCGTGGCTGTCCAGACGGTCCTTACGTTATGT
ATGGATCTAGCGGGGGCTCTGGAGGGTCTGGCGGCTCTGGAATCTCTAGTGGACTTCTCTC
CGGAAGAAGCGATAATCATGGATCCAGCGGGACACAAATCCTGTTGACACAGTCCCCAGTG
ATCCTGTCAGTCTCGCCCGGAGAAAGGGTGTCTTTCTCTTGTAGGGCTAGTCAGTCTATCG
GAACTAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACAAATGGGAGCCCGAGGCTTCTGATCAAGTA
TGCTTCAGAGAGTATAAGCGGCATCCCCTCAAGATTTAGTGGCAGCGGGTCCGGGACAGAT
TTCACCTTGTCAATCAATTCTGTCGAATCCGAAGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAAA
ACAACAACTGGCCCACCACTTTCGGTGCTGGAACCAAACTCGAGCTGAAACGCACTGTGGC
AGCTCCTTCAGTGTTCATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAGTTGAAATCGGGGACAGCCTCA
GTGGTGTGTCTACTGAACAACTTTTACCCCCGGGAAGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTCGACA
ATGCGCTGCAATCAGGGAACAGTCAGGAGTCAGTTACAGAGCAGGACTCTAAGGACAGTAC
ATATTCTTTGAGTTCCACCTTGACATTAAGCAAGGCAGACTACGAGAAACACAAGGTGTAC
GCATGTGAAGTTACACACCAGGGCCTTTCCTCCCCAGTTACGAAAAGCTTCAACAGAGGCG
AATGC(서열번호 80)

[0690]

[0691] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPV
ILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD
FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 81)

[0692]

[0693] 항-EGFR 2001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0694] 뉴클레오티드 서열:

TGTATCAGCCCCCGTGGCTGTCCAGACGGTCCTTACGTTATGTATGGATCTAGCGGGGGCT
CTGGAGGGTCTGGCGGCTCTGGAATCTCTAGTGGACTTCTCTCCGGAAGAAGCGATAATCA
TGGATCCAGCGGGACACAAATCCTGTTGACACAGTCCCCAGTGATCCTGTCAGTCTCGCCC
GGAGAAAGGGTGTCTTTCTCTTGTAGGGCTAGTCAGTCTATCGGAACTAACATCCATTGGT
ACCAGCAGCGGACAAATGGGAGCCCGAGGCTTCTGATCAAGTATGCTTCAGAGAGTATAAG
CGGCATCCCCTCAAGATTTAGTGGCAGCGGGTCCGGGACAGATTTCACCTTGTCAATCAAT
TCTGTCGAATCCGAAGACATTGCAGACTACTATTGCCAGCAAAACAACAACTGGCCCACCA
CTTTCGGTGCTGGAACCAAACTCGAGCTGAAACGCACTGTGGCAGCTCCTTCAGTGTTCAT
CTTCCCACCTAGCGACGAGCAGTTGAAATCGGGGACAGCCTCAGTGGTGTGTCTACTGAAC
AACTTTTACCCCCGGGAAGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTCGACAATGCGCTGCAATCAGGGA
ACAGTCAGGAGTCAGTTACAGAGCAGGACTCTAAGGACAGTACATATTCTTTGAGTTCCAC
CTTGACATTAAGCAAGGCAGACTACGAGAAACACAAGGTGTACGCATGTGAAGTTACACAC
[0695] CAGGGCCTTTCCTCCCCAGTTACGAAAAGCTTCAACAGAGGCGAATGC(서열번호 448)

[0696] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
[0697] QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 449)

[0698] **스페이서 서열을 가진 항-EGFR 2002 활성화가능한 항체 경쇄:**

[0699] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGTCAGAGTGGCCAATGCATATCGCCCAGAGGATGTCCTGACGGACCCTACGTGATGT
ACGGGAGTTCTGGGGGGAGTGGAGGCTCTGGCGGGTCAGGGATTAGTTCCGGCCTCTTGTC
TGGACGCTCCGGAAATCACGGATCATCTGGGACCCAGATCCTCCTGACCCAGTCTCCCGTC
ATTCTGTCTGTTTCTCCAGGCGAGCGGGTTTCATTTAGCTGTAGGGCCAGTCAGAGCATTG
GCACCAACATCCATTGGTACCAGCAGAGAACTAATGGCAGTCCCAGACTGCTCATTAAATA
TGCAAGCGAATCAATTTCCGGGATTCCTTCTCGCTTCTCGGGATCTGGATCTGGCACCGAC
TTCACGCTGTCCATCAACAGCGTGGAGAGTGAGGACATCGCCGATTACTACTGCCAGCAGA
ACAACAACTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGACCAAGCTTGAGTTAAAGAGAACCGTAGC
TGCACCCTCTGTTTTCATTTTCCCACCCTCAGACGAGCAGCTTAAGTCAGGAACTGCCAGT
GTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCGAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAGGTAGACA
ATGCCCTTCAGTCTGGCAACTCTCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGATTCTAAGGACTCCAC
GTACAGTCTGAGTTCCACCCTCACCCTCAGTAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTCTAC
GCATGTGAGGTTACTCACCAGGGGCTCAGCTCTCCCGTGACGAAGTCATTTAACAGAGGTG
[0700] AGTGC(서열번호 82)

[0701] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPV
ILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD
FTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
[0702] ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 83)

[0703] 항-EGFR 2002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0704] 뉴클레오티드 서열:

TGCATATCGCCCAGAGGATGTCCTGACGGACCCTACGTGATGTACGGGAGTTCTGGGGGGA
GTGGAGGCTCTGGCGGGTCAGGGATTAGTTCCGGCCTCTTGTCTGGACGCTCCGGAAATCA
CGGATCATCTGGGACCCAGATCCTCCTGACCCAGTCTCCCGTCATTCTGTCTGTTTCTCCA
GGCGAGCGGGTTTCATTTAGCTGTAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACCAACATCCATTGGT
ACCAGCAGAGAACTAATGGCAGTCCCAGACTGCTCATTAAATATGCAAGCGAATCAATTTC
CGGGATTCCTTCTCGCTTCTCGGGATCTGGATCTGGCACCGACTTCACGCTGTCCATCAAC
AGCGTGGAGAGTGAGGACATCGCCGATTACTACTGCCAGCAGAACAACAACTGGCCAACAA
CTTTTGGCGCCGGGACCAAGCTTGAGTTAAAGAGAACCGTAGCTGCACCCTCTGTTTTCAT
TTTCCCACCCTCAGACGAGCAGCTTAAGTCAGGAACTGCCAGTGTGGTGTGCCTGCTGAAC
AACTTCTACCCGAGAGAGGCTAAAGTCCAGTGGAAGGTAGACAATGCCCTTCAGTCTGGCA
ACTCTCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGATTCTAAGGACTCCACGTACAGTCTGAGTTCCAC
CCTCACCCTCAGTAAGGCAGACTACGAGAAGCACAAAGTCTACGCATGTGAGGTTACTCAC
[0705] CAGGGGCTCAGCTCTCCCGTGACGAAGTCATTTAACAGAGGTGAGTGC(서열번호 450)

[0706] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSGNHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
[0707] QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 451)

[0708] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0001/LP'/1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0709] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGACAGTCGGGACAGTGCATTTCTCCGAGAGGCTGCCCTGACGGCCCATACGTAATGT
ACGGATCATCCGGTGGCAGTGGAGGGTCCGGGGGATCCGGTCTAAGCGGCAGAAGTGATAA
TCATGGAGGCTCTGGCGGGAGCATCAGCTCCGGATTGCTTTCCAGCGGAAGTTCTGGCACT
CAAATTCTGCTGACACAAAGCCCTGTGATCTTGTCAGTCTCACCTGGCGAGCGGGTGAGCT
TTTCATGCCGGGCTTCCCAGAGCATCGGTACAAATATTCACTGGTATCAGCAGAGAACCAA
TGGCAGTCCGCGGTTGCTGATTAAGTATGCGAGCGAGAGCATATCAGGCATACCAAGCAGA
TTTAGCGGGAGTGGCTCTGGGACCGATTTTACACTCAGTATAAATTCAGTGGAGAGCGAGG
ATATAGCCGACTACTACTGCCAGCAAAACAATAACTGGCCCACCACCTTCGGCGCAGGGAC
CAAGCTTGAACTGAAGCGTACAGTTGCCGCCCCAAGCGTATTTATTTTCCCTCCAAGCGAC
GAACAGCTGAAAAGCGGTACCGCAAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTTTACCCAAGGG
AAGCTAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCGCTGCAGTCAGGCAACTCCCAGGAATCGGT
AACAGAGCAGGACTCCAAGGATTCAACTTATAGTCTTAGTAGTACCCTTACTCTTTCCAAA
GCTGATTATGAAAAACACAAAGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAAGGACTGTCATCTC
CTGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGAGAGTGT(서열번호 84)

[0710]

[0711] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSISSGLLSSGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 85)

[0712]

[0713] 항-EGFR 0001/LP'/1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0714] 뉴클레오티드 서열:

TGCATTTCTCCGAGAGGCTGCCCTGACGGCCCATACGTAATGTACGGATCATCCGGTGGCA
GTGGAGGGTCCGGGGGATCCGGTCTAAGCGGCAGAAGTGATAATCATGGAGGCTCTGGCGG
GAGCATCAGCTCCGGATTGCTTTCCAGCGGAAGTTCTGGCACTCAAATTCTGCTGACACAA
AGCCCTGTGATCTTGTCAGTCTCACCTGGCGAGCGGGTGAGCTTTTCATGCCGGGCTTCCC
AGAGCATCGGTACAAATATTCACTGGTATCAGCAGAGAACCAATGGCAGTCCGCGGTTGCT
GATTAAGTATGCGAGCGAGAGCATATCAGGCATACCAAGCAGATTTAGCGGGAGTGGCTCT
GGGACCGATTTTACACTCAGTATAAATTCAGTGGAGAGCGAGGATATAGCCGACTACTACT
GCCAGCAAAACAATAACTGGCCCACCACCTTCGGCGCAGGGACCAAGCTTGAACTGAAGCG
TACAGTTGCCGCCCCAAGCGTATTTATTTTCCCTCCAAGCGACGAACAGCTGAAAAGCGGT
ACCGCAAGCGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTTTACCCAAGGGAAGCTAAGGTGCAGTGGA
AGGTTGACAATGCGCTGCAGTCAGGCAACTCCCAGGAATCGGTAACAGAGCAGGACTCCAA
GGATTCAACTTATAGTCTTAGTAGTACCCTTACTCTTTCCAAAGCTGATTATGAAAAACAC
AAAGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAAGGACTGTCATCTCCTGTCACCAAGTCCTTCA
ACCGGGGAGAGTGT(서열번호 452)

[0715]

[0716] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSISSGLLSSGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

[0717] KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 453)

[0718] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1001/LP'/0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0719] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGTCAGAGCGGCCAGTGCATTAGTCCTCGCGGTTGCCCTGATGGACCATACGTAATGT
ATGGAAGCTCTGGTGGATCCGGGGGCTCTGGCGGATCAGGAATCTCCAGCGGGCTGCTCTC
ATCAGGTGGCAGCGGGGGCTCATTAAGCGGCCGAAGTGACAATCACGGCTCGTCCGGTACA
CAGATTCTGCTCACTCAGTCACCCGTTATACTGTCTGTGTCGCCTGGAGAGCGTGTCAGCT
TTTCATGTAGAGCCTCGCAGTCAATAGGCACGAATATACACTGGTACCAGCAGAGAACTAA
TGGAAGCCCAAGGTTGCTCATCAAATACGCATCTGAGTCGATTAGCGGCATTCCGTCCAGG
TTTAGTGGCAGTGGAAGCGGCACCGATTTCACTTTGTCTATTAACTCTGTGGAAAGCGAGG
ACATCGCCGATTATTATTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCCACCACCTTCGGTGCCGGTAC
TAAGCTGGAGCTGAAACGTACAGTTGCCGCTCCCTCTGTGTTTATTTTCCCTCCCTCGGAT
GAGCAACTCAAATCAGGGACAGCGAGTGTCGTATGTCTCCTGAACAATTTTTACCCACGTG
AAGCTAAAGTTCAGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAACAGTCAGGAAAGCGT
AACTGAACAGGACTCAAAGGATAGCACTTACTCCTTGAGCAGCACTCTCACTCTTTCCAAG
GCTGATTATGAGAAGCACAAGGTGTACGCGTGTGAAGTCACCCATCAGGGACTGTCAAGTC

[0720] CGGTGACTAAATCATTTAACAGGGGCGAATGC(서열번호 86)

[0721] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0722] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 87)

[0723] 항-EGFR 1001/LP'/0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0724] 뉴클레오티드 서열:

TGCATTAGTCCTCGCGGTTGCCCTGATGGACCATACGTAATGTATGGAAGCTCTGGTGGAT
CCGGGGGCTCTGGCGGATCAGGAATCTCCAGCGGGCTGCTCTCATCAGGTGGCAGCGGGGG
CTCATTAAGCGGCCGAAGTGACAATCACGGCTCGTCCGGTACACAGATTCTGCTCACTCAG
TCACCCGTTATACTGTCTGTGTCGCCTGGAGAGCGTGTCAGCTTTTCATGTAGAGCCTCGC
AGTCAATAGGCACGAATATACACTGGTACCAGCAGAGAACTAATGGAAGCCCAAGGTTGCT
CATCAAATACGCATCTGAGTCGATTAGCGGCATTCCGTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGAAGC
GGCACCGATTTCACTTTGTCTATTAACTCTGTGGAAAGCGAGGACATCGCCGATTATTATT
GTCAGCAGAATAACAATTGGCCCACCACCTTCGGTGCCGGTACTAAGCTGGAGCTGAAACG
TACAGTTGCCGCTCCCTCTGTGTTTATTTTCCCTCCCTCGGATGAGCAACTCAAATCAGGG
ACAGCGAGTGTCGTATGTCTCCTGAACAATTTTTACCCACGTGAAGCTAAAGTTCAGTGGA
AGGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAACAGTCAGGAAAGCGTAACTGAACAGGACTCAAA
GGATAGCACTTACTCCTTGAGCAGCACTCTCACTCTTTCCAAGGCTGATTATGAGAAGCAC
AAGGTGTACGCGTGTGAAGTCACCCATCAGGGACTGTCAAGTCCGGTGACTAAATCATTTA
ACAGGGGCGAATGC(서열번호 454)

[0725]

[0726] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 455)

[0727]

[0728] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0002/LP'/1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0729] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGCCAGAGTGGGCAGTGTATTTCCCCTCGCGGATGTCCCGACGGTCCATACGTAATGT
ATGGGTCAAGCGGGGGATCAGGAGGAAGTGGAGGCTCCGGACTCAGCGGTCGCTCCGGCAA
TCACGGGGGGTCTGGCGGATCAATAAGTTCGGGCCTCCTGAGCTCCGGTTCATCTGGCACT
CAGATCCTGCTCACGCAGTCGCCGGTAATACTGAGTGTCTCACCAGGCGAGCGTGTCAGCT
TCAGCTGTCGCGCCTCACAGTCAATCGGCACAAATATCCATTGGTACCAGCAAAGGACCAA
TGGCAGCCCTAGGCTGCTGATAAAATACGCATCCGAGTCAATTTCAGGGATTCCATCGAGA
TTCTCGGGCAGCGGAAGTGGGACCGACTTTACTCTCTCCATCAACAGCGTCGAGTCGGAGG
ACATCGCGGACTACTACTGCCAGCAGAATAACAATTGGCCAACAACATTCGGCGCAGGAAC
AAAGCTAGAGCTCAAGAGGACAGTGGCTGCACCCAGTGTATTCATCTTCCCACCTAGCGAC
GAGCAACTGAAGAGCGGGACGGCTTCCGTCGTTTGTCTATTAAATAATTTCTATCCCCGTG
AGGCTAAAGTTCAGTGGAAGGTTGATAATGCGTTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGT
CACAGAGCAGGATTCTAAGGATTCAACCTATAGCTTAAGCTCTACACTTACGCTTTCTAAA
GCCGATTATGAAAAACACAAGGTGTACGCTTGTGAGGTTACCCACCAGGGCCTGAGCAGCC
CCGTGACCAAGTCGTTCAACCGGGGCGAGTGT(서열번호 88)

[0730]

[0731] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSISSGLLSSGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
[0732] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 89)

[0733] 항-EGFR 0002/LP'/1001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0734] 뉴클레오티드 서열:

TGTATTTCCCCTCGCGGATGTCCCGACGGTCCATACGTAATGTATGGGTCAAGCGGGGGAT
CAGGAGGAAGTGGAGGCTCCGGACTCAGCGGTCGCTCCGGCAATCACGGGGGGTCTGGCGG
ATCAATAAGTTCGGGCCTCCTGAGCTCCGGTTCATCTGGCACTCAGATCCTGCTCACGCAG
TCGCCGGTAATACTGAGTGTCTCACCAGGCGAGCGTGTCAGCTTCAGCTGTCGCGCCTCAC
AGTCAATCGGCACAAATATCCATTGGTACCAGCAAAGGACCAATGGCAGCCCTAGGCTGCT
GATAAAATACGCATCCGAGTCAATTTCAGGGATTCCATCGAGATTCTCGGGCAGCGGAAGT
GGGACCGACTTTACTCTCTCCATCAACAGCGTCGAGTCGGAGGACATCGCGGACTACTACT
GCCAGCAGAATAACAATTGGCCAACAACATTCGGCGCAGGAACAAAGCTAGAGCTCAAGAG
GACAGTGGCTGCACCCAGTGTATTCATCTTCCCACCTAGCGACGAGCAACTGAAGAGCGGG
ACGGCTTCCGTCGTTTGTCTATTAAATAATTTCTATCCCCGTGAGGCTAAAGTTCAGTGGA
AGGTTGATAATGCGTTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACAGAGCAGGATTCTAA
GGATTCAACCTATAGCTTAAGCTCTACACTTACGCTTTCTAAAGCCGATTATGAAAAACAC
AAGGTGTACGCTTGTGAGGTTACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGTCGTTCA
[0735] ACCGGGGCGAGTGT(서열번호 456)

[0736] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSISSGLLSSGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
[0737] KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 457)

[0738] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1001/LP'/0002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0739] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGACAGAGCGGACAGTGTATCTCACCTCGCGGCTGCCCCGACGGCCCTTACGTCATGT
ACGGCTCCTCGGGTGGGTCCGGGGGAAGTGGCGGGTCTGGCATTAGTTCAGGGCTCTTATC
TTCCGGCGGAAGCGGGGGATCTCTTTCCGGGCGGAGTGGCAATCACGGCAGTAGCGGAACT
CAGATCCTACTCACTCAGTCACCAGTGATCCTGTCTGTCAGTCCAGGGGAGAGAGTGTCTT
TCAGTTGTAGAGCTTCCCAGTCTATTGGGACAAACATTCACTGGTATCAACAGCGAACTAA
TGGATCGCCAAGACTCCTGATTAAATATGCTTCTGAGAGCATCTCTGGAATTCCATCAAGA
TTCTCAGGGAGTGGTAGCGGCACCGATTTTACGTTATCGATCAATTCCGTTGAGAGCGAAG
ATATCGCGGACTATTACTGTCAGCAGAACAATAACTGGCCTACAACGTTCGGGGCAGGGAC
GAAATTGGAGCTGAAGCGGACCGTCGCCGCGCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCCTAGCGAC
GAGCAATTGAAAAGCGGCACCGCAAGTGTGGTTTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCTCGCG
AGGCGAAAGTGCAGTGGAAAGTCGACAATGCACTCCAGTCAGGGAACAGCCAAGAGTCCGT
TACTGAACAAGACTCTAAAGATAGTACTTATAGCTTATCCAGCACACTGACGCTCAGTAAG
GCCGATTATGAAAAACATAAGGTGTATGCGTGTGAGGTTACCCATCAAGGATTGTCATCAC
CCGTCACCAAATCCTTTAACAGAGGAGAATGT(서열번호 90)

[0740]

[0741] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNHGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 91)

[0742]

[0743] 항-EGFR 1001/LP'/0002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0744] 뉴클레오티드 서열:

TGTATCTCACCTCGCGGCTGCCCCGACGGCCCTTACGTCATGTACGGCTCCTCGGGTGGGT
CCGGGGGAAGTGGCGGGTCTGGCATTAGTTCAGGGCTCTTATCTTCCGGCGGAAGCGGGGG
ATCTCTTTCCGGGCGGAGTGGCAATCACGGCAGTAGCGGAACTCAGATCCTACTCACTCAG
TCACCAGTGATCCTGTCTGTCAGTCCAGGGGAGAGAGTGTCTTTCAGTTGTAGAGCTTCCC
AGTCTATTGGGACAAACATTCACTGGTATCAACAGCGAACTAATGGATCGCCAAGACTCCT
GATTAAATATGCTTCTGAGAGCATCTCTGGAATTCCATCAAGATTCTCAGGGAGTGGTAGC
GGCACCGATTTTACGTTATCGATCAATTCCGTTGAGAGCGAAGATATCGCGGACTATTACT
GTCAGCAGAACAATAACTGGCCTACAACGTTCGGGGCAGGGACGAAATTGGAGCTGAAGCG
GACCGTCGCCGCGCCAAGCGTGTTCATCTTCCCCCCTAGCGACGAGCAATTGAAAAGCGGC
ACCGCAAGTGTGGTTTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCTCGCGAGGCGAAAGTGCAGTGGA
AAGTCGACAATGCACTCCAGTCAGGGAACAGCCAAGAGTCCGTTACTGAACAAGACTCTAA
AGATAGTACTTATAGCTTATCCAGCACACTGACGCTCAGTAAGGCCGATTATGAAAAACAT
AAGGTGTATGCGTGTGAGGTTACCCATCAAGGATTGTCATCACCCGTCACCAAATCCTTTA
ACAGAGGAGAATGT(서열번호 458)

[0745]

[0746] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSSGGSGGSLSGRSGNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

[0747] **KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 459)

[0748] **스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0001/LP'/1002 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0749] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGTCAAAGTGGACAGTGTATCTCGCCCCGCGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGT
ATGGTTCTTCCGGTGGATCCGGCGGATCAGGTGGGTCTGGCCTCTCAGGTCGTTCCGACAA
CCACGGCGGCTCAGGTGGGTCTCAGAATCAGGCACTGCGGATGGCCGGATCTTCTGGCACC
CAGATATTGCTCACACAGTCACCAGTTATTCTGTCCGTATCTCCAGGAGAACGGGTATCTT
TCTCTTGTAGGGCAAGCCAGTCCATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCAA
TGGCAGTCCACGGCTTCTGATCAAGTATGCTAGTGAAAGCATTAGCGGGATTCCAAGCCGA
TTTTCTGGGTCGGGTAGTGGAACCGACTTCACCCTGAGCATTAACTCTGTCGAATCCGAAG
ATATTGCTGACTATTACTGTCAGCAGAACAACAATTGGCCGACTACGTTTGGCGCCGGAAC
CAAATTAGAACTTAAGAGAACCGTGGCCGCTCCCTCTGTCTTCATTTTCCCGCCTTCCGAC
GAACAGCTGAAGAGCGGAACTGCCTCCGTGGTGTGCCTGTTGAATAACTTTTATCCAAGGG
AAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCTCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGT
GACTGAACAGGACAGTAAAGACTCAACCTACTCACTGAGCAGTACTCTCACATTATCCAAA
GCCGATTATGAAAAGCATAAGGTTTATGCATGCGAGGTTACCCACCAGGGACTGAGCTCCC

[0750] **CCGTGACCAAAAGCTTCAATAGGGGTGAGTGC**(서열번호 92)

[0751] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSQNQALRMAGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0752] **ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 93)

[0753] **항-EGFR 0001/LP'/1002 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0754] 뉴클레오티드 서열:

TGTATCTCGCCCCGCGGCTGCCCAGACGGCCCATATGTGATGTATGGTTCTTCCGGTGGAT
CCGGCGGATCAGGTGGGTCTGGCCTCTCAGGTCGTTCCGACAACCACGGCGGCTCAGGTGG
GTCTCAGAATCAGGCACTGCGGATGGCCGGATCTTCTGGCACCCAGATATTGCTCACACAG
TCACCAGTTATTCTGTCCGTATCTCCAGGAGAACGGGTATCTTTCTCTTGTAGGGCAAGCC
AGTCCATCGGAACAAACATCCATTGGTACCAGCAGCGGACCAATGGCAGTCCACGGCTTCT
GATCAAGTATGCTAGTGAAAGCATTAGCGGGATTCCAAGCCGATTTTCTGGGTCGGGTAGT
GGAACCGACTTCACCCTGAGCATTAACTCTGTCGAATCCGAAGATATTGCTGACTATTACT
GTCAGCAGAACAACAATTGGCCGACTACGTTTGGCGCCGGAACCAAATTAGAACTTAAGAG
AACCGTGGCCGCTCCCTCTGTCTTCATTTTCCCGCCTTCCGACGAACAGCTGAAGAGCGGA
ACTGCCTCCGTGGTGTGCCTGTTGAATAACTTTTATCCAAGGGAAGCAAAGGTGCAGTGGA
AAGTGGACAATGCTCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACTGAACAGGACAGTAA
AGACTCAACCTACTCACTGAGCAGTACTCTCACATTATCCAAAGCCGATTATGAAAAGCAT
AAGGTTTATGCATGCGAGGTTACCCACCAGGGACTGAGCTCCCCCGTGACCAAAAGCTTCA
ATAGGGGTGAGTGC(서열번호 460)

[0755]

[0756] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSDNHGGSGGSQNQALRMAGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 461)

[0757]

[0758] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1002/LP'/0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0759] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGGCAGTCCGGACAATGCATCAGCCCCCGAGGCTGCCCTGATGGCCCCTACGTGATGT
ACGGGTCCAGCGGTGGCAGCGGGGGCTCAGGGGGGAGCGGGCAGAATCAGGCCCTGAGAAT
GGCGGGTGGATCCGGGGGGTCCCTTTCTGGCAGGTCCGATAACCACGGTTCTAGTGGAACA
CAGATTTTGCTGACACAAAGTCCCGTCATCCTCTCTGTGTCTCCCGGTGAGCGGGTCAGTT
TTTCCTGCCGAGCGTCCCAGAGCATCGGGACAAATATCCATTGGTACCAGCAGAGAACGAA
CGGCTCTCCTAGACTGCTCATCAAGTACGCCTCGGAAAGTATTTCCGGCATTCCCTCCCGT
TTCAGCGGCTCCGGAAGTGGTACAGATTTTACCCTGAGTATTAATTCCGTCGAATCTGAGG
ACATAGCCGACTACTATTGCCAACAGAATAACAATTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGAC
TAAGCTGGAGCTGAAACGGACCGTCGCAGCACCAAGTGTTTTCATCTTCCCACCAAGTGAC
GAGCAGCTGAAATCCGGAACAGCGAGCGTGGTGTGCCTACTCAATAACTTCTATCCACGCG
AAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAAAGCGT
GACAGAGCAAGATTCTAAGGACAGTACGTATTCACTGTCCAGTACGCTCACCTTAAGCAAG
GCTGACTACGAAAAACACAAGGTCTACGCCTGTGAGGTCACACATCAGGGCCTCTCCAGTC
CGGTTACAAAAAGTTTCAATCGCGGGGAATGT(서열번호 94)

[0760]

[0761] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSDNHGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0762] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 95)

[0763] 항-EGFR 1002/LP'/0001 활성화가능한 항체 경쇄:

[0764] 뉴클레오티드 서열:

TGCATCAGCCCCCGAGGCTGCCCTGATGGCCCCTACGTGATGTACGGGTCCAGCGGTGGCA
GCGGGGGCTCAGGGGGGAGCGGGCAGAATCAGGCCCTGAGAATGGCGGGTGGATCCGGGGG
GTCCCTTTCTGGCAGGTCCGATAACCACGGTTCTAGTGGAACACAGATTTTGCTGACACAA
AGTCCCGTCATCCTCTCTGTGTCTCCCGGTGAGCGGGTCAGTTTTTCCTGCCGAGCGTCCC
AGAGCATCGGGACAAATATCCATTGGTACCAGCAGAGAACGAACGGCTCTCCTAGACTGCT
CATCAAGTACGCCTCGGAAAGTATTTCCGGCATTCCCTCCCGTTTCAGCGGCTCCGGAAGT
GGTACAGATTTTACCCTGAGTATTAATTCCGTCGAATCTGAGGACATAGCCGACTACTATT
GCCAACAGAATAACAATTGGCCAACAACTTTTGGCGCCGGGACTAAGCTGGAGCTGAAACG
GACCGTCGCAGCACCAAGTGTTTTCATCTTCCCACCAAGTGACGAGCAGCTGAAATCCGGA
ACAGCGAGCGTGGTGTGCCTACTCAATAACTTCTATCCACGCGAAGCCAAGGTGCAGTGGA
AAGTGGACAACGCTCTGCAGTCCGGCAATAGCCAGGAAAGCGTGACAGAGCAAGATTCTAA
GGACAGTACGTATTCACTGTCCAGTACGCTCACCTTAAGCAAGGCTGACTACGAAAAACAC
AAGGTCTACGCCTGTGAGGTCACACATCAGGGCCTCTCCAGTCCGGTTACAAAAAGTTTCA

[0765] ATCGCGGGGAATGT(서열번호 462)

[0766] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSDNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

[0767] KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 463)

[0768] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 0002/LP'/1002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0769] 뉴클레오티드 서열:

CAAGGCCAATCCGGTCAGTGCATCAGTCCCAGAGGCTGCCCTGACGGGCCCTACGTGATGT
ATGGTAGCTCAGGGGGCTCCGGCGGCTCCGGCGGAAGCGGACTTAGCGGCCGTAGCGGCAA
CCATGGGGGTTCTGGAGGATCCCAGAATCAGGCTCTGCGCATGGCTGGAAGCAGCGGTACC
CAGATCCTGCTCACCCAATCACCCGTCATCTTGTCTGTGAGTCCTGGCGAAAGGGTGTCGT
TCTCTTGTCGCGCGTCCCAGTCCATTGGGACCAACATTCATTGGTACCAGCAGAGGACTAA
CGGGAGCCCCCGCCTGCTGATCAAATACGCCAGTGAATCTATCTCTGGAATCCCATCACGA
TTTTCAGGGTCCGGTAGTGGGACCGACTTCACTTTGAGTATTAACAGTGTGGAATCCGAGG
ACATAGCCGACTATTACTGTCAGCAGAACAATAACTGGCCAACAACCTTTGGCGCCGGGAC
AAAGTTAGAGCTTAAGCGGACTGTTGCAGCCCCCTCCGTTTTTATCTTCCCGCCCAGTGAT
GAACAGCTGAAAAGCGGTACCGCCTCCGTAGTGTGCCTTCTCAATAATTTTTACCCCAGAG
AAGCTAAAGTACAGTGGAAAGTCGACAACGCCCTCCAGAGCGGCAACAGTCAGGAGTCCGT
CACCGAGCAGGATTCTAAAGACTCAACATATAGCCTTTCGTCCACCCTAACACTTTCAAAA
GCAGACTATGAAAAACATAAGGTGTATGCCTGCGAGGTCACACACCAGGGGCTCAGCTCTC

[0770] CAGTTACTAAGTCATTCAACCGCGGAGAGTGT(서열번호 96)

[0771] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSQNQALRMAGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0772] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 97)

[0773] 항-EGFR 0002/LP'/1002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0774] 뉴클레오티드 서열:

TGCATCAGTCCCAGAGGCTGCCCTGACGGGCCCTACGTGATGTATGGTAGCTCAGGGGGCT
CCGGCGGCTCCGGCGGAAGCGGACTTAGCGGCCGTAGCGGCAACCATGGGGGTTCTGGAGG
ATCCCAGAATCAGGCTCTGCGCATGGCTGGAAGCAGCGGTACCCAGATCCTGCTCACCCAA
TCACCCGTCATCTTGTCTGTGAGTCCTGGCGAAAGGGTGTCGTTCTCTTGTCGCGCGTCCC
AGTCCATTGGGACCAACATTCATTGGTACCAGCAGAGGACTAACGGGAGCCCCCGCCTGCT
GATCAAATACGCCAGTGAATCTATCTCTGGAATCCCATCACGATTTTCAGGGTCCGGTAGT
GGGACCGACTTCACTTTGAGTATTAACAGTGTGGAATCCGAGGACATAGCCGACTATTACT
GTCAGCAGAACAATAACTGGCCAACAACCTTTGGCGCCGGGACAAAGTTAGAGCTTAAGCG
GACTGTTGCAGCCCCCTCCGTTTTTATCTTCCCGCCCAGTGATGAACAGCTGAAAAGCGGT
ACCGCCTCCGTAGTGTGCCTTCTCAATAATTTTTACCCCAGAGAAGCTAAAGTACAGTGGA
AAGTCGACAACGCCCTCCAGAGCGGCAACAGTCAGGAGTCCGTCACCGAGCAGGATTCTAA
AGACTCAACATATAGCCTTTCGTCCACCCTAACACTTTCAAAAGCAGACTATGAAAAACAT
AAGGTGTATGCCTGCGAGGTCACACACCAGGGGCTCAGCTCTCCAGTTACTAAGTCATTCA

[0775] ACCGCGGAGAGTGT(서열번호 464)

[0776] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGLSGRSGNHGGSGGSQNQALRMAGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 465)

[0777]

[0778] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 1002/LP'/0002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0779] 뉴클레오티드 서열:

CAGGGCCAATCAGGTCAGTGCATTAGCCCCCGAGGGTGTCCCGATGGGCCCTACGTAATGT
ACGGATCATCGGGCGGATCTGGGGGCTCCGGTGGCTCTGGTCAGAATCAAGCTCTGCGCAT
GGCCGGAGGTAGCGGTGGAAGCCTGAGCGGCCGAAGTGGAAACCACGGCTCCTCTGGCACT
CAGATTCTTCTCACGCAGTCGCCCGTGATCTTGTCCGTGAGCCCAGGCGAGCGGGTGAGCT
TCTCTTGCCGGGCCAGCCAAAGTATAGGTACAAATATTCACTGGTACCAACAGCGAACCAA
CGGGTCGCCTAGGTTGCTCATAAAGTACGCATCCGAGAGTATAAGCGGCATACCATCTAGG
TTCTCAGGTAGCGGCAGCGGGACCGATTTTACCCTCAGCATTAATTCGGTTGAATCTGAAG
ATATCGCCGATTATTATTGTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACTACTTTCGGCGCCGGAAC
AAAGCTGGAACTTAAGCGCACAGTGGCCGCTCCTTCTGTCTTTATCTTCCCTCCATCTGAC
GAGCAATTAAAGAGTGGGACAGCCTCGGTGGTGTGTTTGCTCAATAACTTCTATCCAAGGG
AGGCAAAGGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCTCTCCAGAGTGGGAATTCCCAGGAGTCCGT
GACCGAGCAGGATTCTAAAGATAGCACATACTCACTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCCAAG
GCAGACTACGAGAAGCACAAAGTTTACGCCTGTGAAGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCTC
CTGTCACAAAGAGTTTTAATCGGGGCGAGTGT(서열번호 98)

[0780]

[0781] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSGNHGSSGT
QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 99)

[0782]

[0783] 항-EGFR 1002/LP'/0002 활성화가능한 항체 경쇄:

[0784] 뉴클레오티드 서열:

TGCATTAGCCCCCGAGGGTGTCCCGATGGGCCCTACGTAATGTACGGATCATCGGGCGGAT
CTGGGGGCTCCGGTGGCTCTGGTCAGAATCAAGCTCTGCGCATGGCCGGAGGTAGCGGTGG
AAGCCTGAGCGGCCGAAGTGGAAACCACGGCTCCTCTGGCACTCAGATTCTTCTCACGCAG
TCGCCCGTGATCTTGTCCGTGAGCCCAGGCGAGCGGGTGAGCTTCTCTTGCCGGGCCAGCC
AAAGTATAGGTACAAATATTCACTGGTACCAACAGCGAACCAACGGGTCGCCTAGGTTGCT
CATAAAGTACGCATCCGAGAGTATAAGCGGCATACCATCTAGGTTCTCAGGTAGCGGCAGC
GGGACCGATTTTACCCTCAGCATTAATTCGGTTGAATCTGAAGATATCGCCGATTATTATT
GTCAGCAGAATAACAATTGGCCTACTACTTTCGGCGCCGGAACAAAGCTGGAACTTAAGCG
CACAGTGGCCGCTCCTTCTGTCTTTATCTTCCCTCCATCTGACGAGCAATTAAAGAGTGGG
ACAGCCTCGGTGGTGTGTTTGCTCAATAACTTCTATCCAAGGGAGGCAAAGGTGCAGTGGA
AGGTCGATAACGCTCTCCAGAGTGGGAATTCCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGATTCTAA
AGATAGCACATACTCACTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCAGACTACGAGAAGCAC
AAAGTTTACGCCTGTGAAGTGACACACCAGGGCCTCAGCTCTCCTGTCACAAAGAGTTTTA

[0785] **ATCGGGGCGAGTGT(서열번호 466)**

[0786] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGQNQALRMAGGSGGSLSGRSGNHGSSGTQILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGS
GTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH

[0787] **KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 467)**

[0788] 하기 물질들을 본원에 기재된 연구에서 사용하였다.

[0789] *시약 및 균주*: 인간 u-PA(Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 변경시키지 않은 상태로 사용하였다. 인간 매트립타제(Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 변경시키지 않은 상태로 사용하였다. 인간 MMP14(Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 공급된 프로토콜에 따라 활성화시켰고 변경시키지 않은 상태로 사용하였다. MMP14 완충제 HCM(50 mM HEPES(pH 6.8), 10 mM $CaCl_2$, 0.5 mM $MgCl_2$)을 사용하였다. u-PA 및 매트립타제 완충제 TBST(50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4)를 사용하였다.

[0790] 하기 방법들을 이용하여 활성화가능한 항체의 시험관내 기질 활성을 평가하였다.

[0791] *기질 단백질분해*: u-PA, 매트립타제 및/또는 MMP14에 의해 절단되는 활성화가능한 항체의 기질의 능력을 다음과 같이 측정하였다. 샘플을 PBS(pH 7.2)에서 프로테아제의 존재 또는 부재 하에서 37℃에서 16시간 내지 24시간 동안 하룻밤 동안 항온처리하였다. 프로테아제 분해물을 제조하여 9 대 1의 활성화가능한 항체 대 프로테아제 비를 유지하였다. 단백질분해를 모세관 전기영동, ELISA 또는 SDS-PAGE로 확인하였다.

[0792] *기질 절단 동력학(k_{cat}/K_m)*: 매트립타제 및/또는 MMP14에 의해 절단되는, 기질 2001, 2002, 0001/LP'/1001 또는 1001/LP'/0001을 함유하는 EGFR 활성화가능한 항체의 능력을 다음과 같이 측정하였다. 매트립타제 프로테아제 분해를 TBST(50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4)에서 수행하였다. MMP14 프로테아제 분해를 HCM(50 mM HEPES(pH 6.8), 10 mM $CaCl_2$, 0.5 mM $MgCl_2$)에서 수행하였다. 다양한 농도의 활성 부위 적정된 매트립타제 또는 MMP14를 고정된 농도의 활성화가능한 항체와 조합하여 적어도 50의 기질 대 프로테아제 비를 유지하였다. 이들 기질들을 포함하는 샘플들을 최대 24시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 반응을 중단시키기 위해, 5 ㎕의 분해물을, 95℃에서 10분 동안 20 mM 2-머캡토에탄올을 함유하는 7 ㎕의 HT 단백질 발현 샘플 완충제(HT Protein Express Sample Buffer)(Caliper LifeSciences)에 첨가하였다. 열 변성 후, 32 ㎕의 ddH_2O를 첨가하였고 제작자의 설명서에 따라 LabChip GXII 상에서 샘플을 분석하였다. LabChip GXII 소프트웨어를 이용하여 경쇄 피크 면적을 정량하였다. 경쇄 피크 면적을 하기 식에 넣어 생성물 전환율을 계산하였다: 절단된

LC/(절단된 LC + 비절단된 LC), LC = 경쇄 피크 면적. k_{cat}/K_m 값을 하기 식으로 결정하였다.

[0793] $$\frac{k_{cat}}{K_m} = -\ln(1-C)/(t*p)$$

[0794] 상기 식에서, 기질 농도가 K_m 미만이고 프로테아제 농도를 초과한다고 가정할 때, C는 생성물 전환율이고, t는 시간(초)이고, p는 프로테아제 농도(M)이다.

[0795] 하기 방법을 이용하여 본원에 기재된 활성화가능한 항체의 생체내 기질 안정성을 평가할 수 있다.

[0796] 본 단락은 실시양태의 기질이 EGFR 활성화가능한 항체 내로 도입되고 마우스 내로 주사되었을 때 이 실시양태의 기질의 생체내 안정성을 평가하는 실험 방법을 기술한다.

[0797] 3마리의 누드 마우스들(Crl:NU-Foxn1nu)은 0일째 날에 12.5 mg/kg으로 2001, 2002, 0001/LP'/1001, 1001/LP'/0001, 1001/LP'/0002, 0001/LP'/1002 또는 0002/LP'/1002 기질을 함유하는 각각의 EGFR 활성화가능한 항체의 단회 IP 용량을 제공받았다. 마우스들을 4일째 날(투약 후 약 96시간)에 CO_2 질식으로 안락사시켰고 혈액을 혈장-EDTA로서 즉시 채취하고 -80℃에서 저장하였다.

[0798] 자기 비드를 사용하여 항-인간 IgG 면역침전으로 혈장으로부터 EGFR 활성화가능한 항체를 정제하였다. k_{cat}/K_m 단락에 기재된 바와 같이 모세관 전기영동에 의한 분석을 위해 용출된 EGFR 활성화가능한 항체를 준비하였다. 요약하건대, 5 ㎕의 용출된 IgG를 2-머캡토에탄올과 함께 7 ㎕의 단백질 발현 샘플 완충제에 첨가하였다. 순환 안정성을 정량하는 방법은 생성물 전환의 정량과 동일하였다.

[0799] 하기 방법을 이용하여 활성화가능한 항체의 생체내 효능을 평가한다.

[0800] 본 단락은 매트립타제-절단가능한 기질, MMP14-절단가능한 기질, 또는 실시양태의 기질, 즉 매트립타제 및 MMP14에 의해 절단될 수 있는 기질을 포함하는 EGFR 활성화가능한 항체가 생체내에서 효과적인지를 평가하는 실험 방법을 기술한다. 매트립타제 및/또는 MMP14 중 어느 하나 또는 둘 다에 의해 절단될 수 있는 0001, 0002, 1001, 2001, 2002, 0001/LP'/1001 또는 1001/LP'/0001의 기질 서열을 포함하는 7개의 EGFR 활성화가능한 항체들을 0일째 날에 12.5 mg/kg의 양으로 H292 이종이식편 종양 보유(폐암) 마우스에게 복강내(i.p.)로 투여하였다. 8일째 날(투약 후 약 192시간)에 마우스로부터 안와후 채혈하였다. 혈액을 혈장-EDTA로서 즉시 채취하고 -80℃에서 저장하였다. 자기 비드를 사용하는 항-인간 IgG 면역침전으로 혈장으로부터 EGFR 활성화가능한 항체를 정제하였다. 모세관 전기영동에 의한 분석을 위해 용출된 EGFR 활성화가능한 항체를 준비하였다. 요약하건대, 5 ㎕의 용출된 IgG를 2-머캡토에탄올과 함께 7 ㎕의 단백질 발현 샘플 완충제에 첨가하였다. 순환 안정성의 정량은 생성물 전환의 정량과 동일하였다.

[0801] 8일째 날, 매트립타제-절단가능한 기질 또는 MMP14-절단가능한 기질인 0001, 0002 또는 1001을 함유하는 3개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 14% 내지 15%의 평균 퍼센트(%) 활성화 값을 나타내었고, 실시양태의 기질인 2001, 2002, 0001/LP'/1001 또는 1001/LP'/0001, 즉 매트립타제 및 MMP14에 의해 절단될 수 있는 기질을 함유하는 4개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 28% 내지 33%의 평균 % 활성화 값을 나타내었다. 평균 % 활성화는 ((시험군의 생성물 전환 합계)*100%)/(시험군 내의 동물 수)로서 계산된다.

[0802] 0001, 0002, 1001, 2001, 2002, 0001/LP'/1001 또는 1001/LP'/0001의 기질 서열을 함유하는 모든 7개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 아미노산 서열 CISPRGCPDGPYVMY(서열번호 168)를 포함하는 차폐 모이어티, 및 경쇄(서열번호 111) 및 중쇄(서열번호 108)를 포함하는 항-EGFR 항체 C225v5 항체도 포함하였다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 배열은 차폐 모이어티-기질-C225v5의 경쇄이었다.

[0803] 21일째 날, 매트립타제-절단가능한 기질 또는 MMP14-절단가능한 기질인 0001, 0002 또는 1001을 함유하는 3개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 평균 퍼센트(%) 억제에 의해 측정되었을 때 41% 내지 57%의 종양 성장 억제를 나타내었고, 실시양태의 기질인 2001, 2002, 0001/LP'/1001 또는 1001/LP'/0001, 즉 매트립타제 및 MMP14에 의해 절단될 수 있는 기질을 함유하는 4개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 평균 % 억제에 의해 측정되었을 때 77% 내지 80%의 종양 성장 억제를 나타내었다. 평균 % 억제는 (평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0))/(평균(C)-평균(C0)) * 100%로서 계산되고, 이때 T는 본 시험군 값이고, T0은 본 시험군 초기 값이고, C는 대조군 값이고, C0는 대조군 초기 값이다. 21일째 날 EGFR 항체 세툭시맙(cetuximab)은 이 연구에서 86% 억제를 나타내었다.

[0804] **실시예 3. 항-EGFR 활성화가능한 항체의 제자리 영상화**

[0805] 본 실시예는 비-표지된 항-EGFR 활성화가능한 항체의 제자리 영상화의 이용을 기술한다. 활성화가능한 항체의 AB 부분에 특이적으로 결합하는 이차 항체를 사용하여 절단 및 결합을 검출하였다.

[0806] H292 폐암 종양 조직에 대한 비-표지된 항-EGFR 활성화가능한 항체 3954-2001-C225v5의 활성화 및 결합의 제자리 영상화를 다음과 같이 수행하였다: 동결된 조직 박편을 유리 슬라이드 상에 올려놓았다. 비-표지된 항-EGFR 활성화가능한 항체를 함유하는 용액을 조직 상에 도포하고, 예를 들면, 150 mM NaCl, 10 μM $ZnCl_2$, 2 mM $CaCl_2$ 및 0.005% Tween 20을 함유하는 10 mM Hepes 완충제(pH 7.4)의 항온처리 완충제에서 실온(약 22℃ 내지 24℃)에서 1시간 동안 항온처리하였다(약 1 ㎍/㎖ 농도의 활성화가능한 항체). 이러한 항온처리의 조건은 예를 들면, 용액의 pH(예를 들면, 약 pH 7 내지 약 pH 8.5의 범위), 항온처리의 온도(예를 들면, 약 20℃ 내지 약 40℃, 예를 들면, 실온 또는 37℃의 범위), 항온처리 시간(예를 들면, 약 15분 내지 약 150분의 범위) 및/또는 활성화가능한 항체 농도(예를 들면, 약 0.05 ㎍/㎖ 내지 약 10 ㎍/㎖의 범위)를 변경시킴으로써 조직 박편에서 절단제에 도움이 되도록 조절될 수 있다. 그 다음, 조직을 광범위하게 세척하여 비-결합된 물질을 제거하였다. 알렉사플루오르-647로 표지된 이차 항-인간 IgG 항체를 사용하여 조직 상에서 활성화된 항체의 존재를 검출하였다. 그 검출의 조건을 검출 시약 및 검출 방식(예를 들면, 형광 표지)에 맞게 조절할 수 있다. 예를 들면, 형광 태그가 사용되었을 때, 조직을 형광 현미경관찰로 관찰하였다. 도 6에 나타낸 바와 같이, 항-EGFR 활성화가능한 항체 3954-2001-C225v5는 모 항-EGFR 항체에 필적할만한 강도 및 패턴을 가진 염색을 나타내었다. 항-EGFR 활성화가능한 항체 3954-2001-C225v5의 형광 신호는 넓은 스펙트럼 억제제 칵테일 세트 III(539134, EMD Millipore, Billerica, MA)의 1:100 희석물 및 50 mM EDTA를 사용한 조직의 전처리에 의해 유의하게 억제되었다.

[0807] **실시예 4. 추가 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 세린 프로테아제(SP) 활성화가능한 항체**

[0808] 본 실시예는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제의 존재 하에서 활성화되는 추가 기질 서열의 생성 및 평가를 입증한다.

[0809] 여기에 기재된 연구는 하기 기질 서열을 사용하였다:

[0810]

CM1-CM2 기질	AA 서열	서열번호
2001	ISSGLLSGRSDNH	1
1004/LP'/0003	AVGLLAPPGGTSTSGRSANPRG	3
1004/LP'/0001	AVGLLAPPGGLSGRSDNH	7
2003	ISSGLLSGRSANPRG	469
2004	AVGLLAPPTSGRSANPRG	470
2005	AVGLLAPPSGRSANPRG	471

[0811] 인간 매트립타제 및/또는 인간 uPA에 의해 절단되는 기질인 2001, 1004/LP'/0001, 1004/LP'/0003, 2003, 2004 또는 2005의 능력을 상기 실시예 2에 기재된 바와 같이 측정하였다.

[0812] 기질 2003은 매트립타제에 대한 절단 동력학 면에서 기질 2001에 비해 대략 50배 증가를 나타내었고, 기질 2005는 매트립타제에 대한 절단 동력학 면에서 기질 1004/LP'/0001에 비해 대략 50배 증가를 나타내었다.

[0813] 기질 2003 및 2005는 uPA 동력학 면에서 각각 2001 및 1004/LP'/0001에 비해 약 3배 내지 4배 범위 내의 적절한 증가도 나타내었다. 기질 2003 및 2005는 마우스 uPA의 존재 하에도 절단되는 것으로 확인되었다.

[0814] 기질 2003, 2004 및 2005는 하기 활성화가능한 항체들 내에 도입되었다:

[0815] **항-EGFR 중쇄**:

[0816] 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
[0817] SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열번호 108)

[0818] 항-EGFR 경쇄:

[0819] 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK
[0820] ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 111)

[0821] 항-EGFR 2003 활성화가능한 항체 경쇄:

[0822] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVILSV
SPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLS
INSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
[0823] THQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 472)

[0824] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 2003 활성화가능한 항체 경쇄:

[0825] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPRGGSSGTQILLTQS
PVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSG
TDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
[0826] VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 473)

[0827] 항-EGFR 2005 활성화가능한 항체 경쇄:

[0828] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVIL
SVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT
LSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC
[0829] EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 474)

[0830] 스페이서 서열을 가진 항-EGFR 2005 활성화가능한 항체 경쇄:

[0831] 아미노산 서열:

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPSGRSANPRGGSSGTQILLT
QSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSG
SGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 475)

[0832]

[0833] 상기 제시된 항-EGFR 활성화가능한 항체들 모두에서 사용된 기질을 인간 매트립타제, 인간 uPA, 인간 매트릭스 메탈로프로테아제 14(MMP14) 및 인간 매트릭스 메탈로프로테아제 9(MMP9)로 절단하였다.

[0834] 본 단락은 nu/nu 마우스에서 H292 이종이식편 종양을 사용하는 H292 종양 효능 연구에서 상기 제시된 다양한 항-EGFR 활성화가능한 항체들의 평가를 기술한다. H292 종양 효능 연구는 실시예 2에 기재되어 있고 PCT 공보 제 WO 2013/163631호에도 기재되어 있다.

[0835] 이 연구에서, 마우스들을 나누고 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG); 항-EGFR 항체 세툭시맙; 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 449의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체; 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 472의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체; 또는 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 474의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-EGFR 2005 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-EGFR 활성화가능한 항체를 사용하여 하기 표에 표시된 바와 같이 투약하였다.

[0836]

군	카운트	치료	용량 (mg/kg)	일정
1	8	IVIG	9	단회 용량
2	8	세툭시맙	9	단회 용량
3	8	항-EGFR 2001 활성화가능한 항체	9	단회 용량
4	8	항-EGFR 2003 활성화가능한 항체	9	단회 용량
5	8	항-EGFR 2005 활성화가능한 항체	9	단회 용량

[0837] 투여 후 다양한 시점들에서 종양 부피(TV mm^3)를 측정함으로써, 상기 표시된 항-EGFR 항체에서 사용된 기질의 효능을 평가하였다. 본 연구의 결과는 도 8a 내지 8f에 표시되어 있다.

[0838] 본 단락은 도 4에 표시된 데이터에 대해 실시예 2에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하는 독성학 연구에서의 다양한 항-Jagged 활성화가능한 항체들의 평가를 기술한다.

[0839] 본 연구에서, 대조군 정맥내 면역글로불린(IVIG); 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 162의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 4D11로서 지칭되는 20 mg/kg 용량의 항-Jagged 항체; 10 mg/kg 용량의 4D11 항체; 5 mg/kg 용량의 4D11 항체; 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 420의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체; 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 432의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체; 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 424의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 1004/LP'/0003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체; 서열번호 67의 중쇄 서열 및 하기 표시된 서열번호 477의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2003 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체; 및 서열번호 67의 중쇄 서열 및 하기 표시된 서열번호 479의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2005 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체를 사용한 투

여 후 DBA/1 마우스에서 독성을 체중(BW) 손실의 함수로서 측정하였다.

[0840] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 2003 활성화가능한 항체 Lc

[0841] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVG
DRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS
LQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ

[0842] GLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 476)

[0843] 항-Jagged 2003 활성화가능한 항체 Lc

[0844] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT
CRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV

[0845] TKSFNRGEC(서열번호 477)

[0846] 스페이서 서열을 가진 항-Jagged 2005 활성화가능한 항체 Lc

[0847] 아미노산 서열

QGQSGQCNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 478)

[0848]

[0849] 항-Jagged 2005 활성화가능한 항체 Lc

[0850] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPSGRSANPRGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT
ITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

[0851] PVTKSFNRGEC(서열번호 479)

[0852] 도 9에 묘사된 연구에서, 마우스들을 나누고 하기 표에 표시된 바와 같이 투약하였다:

군	카운트	치료	용량 (mg/kg)	일정	경로
1	3	IVIG	-	단회 용량	IP
2	3	4D11	20 mg/kg	단회 용량	IP
3	3	4D11	10 mg/kg	단회 용량	IP
4	3	4D11	5 mg/kg	단회 용량	IP
5	3	항-Jagged 2001 활성화가능한 항체	20 mg/kg	단회 용량	IP
6	3	항-Jagged 1004/LP'/0001 활성화가능한 항체	20 mg/kg	단회 용량	IP
7	3	항-Jagged 2003 활성화가능한 항체	20 mg/kg	단회 용량	IP
8	3	항-Jagged 2005 활성화가능한 항체	20 mg/kg	단회 용량	IP

[0853]

[0854] 결과는 연구 동안 다양한 시점들에서 상대적인 체중(BW) 변화 퍼센트(%)로서 도 9에 표시되어 있다.

[0855] 결과는 연구 동안 다양한 시점들에서 상대적인 체중(BW) 변화 퍼센트(%)로서 도 10에 표시되어 있다.

[0856] 도 8a 내지 8f, 도 9 및 도 10에 표시된 바와 같이, 본 개시의 절단가능한 기질을 포함하는 활성화가능한 항체는 안전하고 효과적이다. 구체적으로, 2003 기질은 2001 기질에 필적할만한 효능 및 IVIG에 필적할만한 안전성을 나타내었고, 2005 기질은 모 기질에 필적할만한 효능 및 4배 더 적게 투약된 모 기질에 필적할만한 안전성을 나타내었다.

[0857] **실시예 5. 추가 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 세린 프로테아제(SP) 활성화가능한 항체**

[0858] 본 실시예는 적어도 하나의 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 적어도 하나의 세린 프로테아제의 존재 하에서 활성화되는 추가 기질 서열의 생성 및 평가를 입증한다.

[0859] 여기에 기재된 연구는 하기 기질 서열을 사용하였다:

CM1-CM2 기질	아미노산 서열	뉴클레오티드 서열
2006	ISSGLLSGRSDDH (서열번호 483)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACGATCAC (서열번호 491)
2007	ISSGLLSGRSDIH (서열번호 484)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACATACAC (서열번호 492)
2008	ISSGLLSGRSDQH (서열번호 485)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACCAACAC (서열번호 493)
2009	ISSGLLSGRSDTH (서열번호 486)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACACTCAC (서열번호 494)
2010	ISSGLLSGRSDYH (서열번호 487)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACTATCAC (서열번호 495)
2011	ISSGLLSGRSDNP (서열번호 488)	ATTAGCTCAGGCCTTCTTAGCGGCCGCAGCGACAATCCC (서열번호 496)
2012	ISSGLLSGRSANP (서열번호 489)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGCTAATCCC (서열번호 497)
2013	ISSGLLSGRSANI (서열번호 490)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGCTAATATA (서열번호 498)
2014	ISSGLLSGRSDNI (서열번호 555)	ATATCGAGTGGATTGCTGTCTGGCAGATCTGACAATATA (서열번호 556)
3006	AVGLLAPPGGLSGRSDDH (서열번호 515)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACGATCAC(서열번호 523)
3007	AVGLLAPPGGLSGRSDIH (서열번호 516)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACATACAC(서열번호 524)
3008	AVGLLAPPGGLSGRSDQH (서열번호 517)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACCAACAC(서열번호 525)
3009	AVGLLAPPGGLSGRSDTH (서열번호 518)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACACTCAC(서열번호 526)
3010	AVGLLAPPGGLSGRSDYH (서열번호 519)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACTATCAC(서열번호 527)
3011	AVGLLAPPGGLSGRSDNP (서열번호 520)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGACAATCCC(서열번호 528)

[0860]

3012	AVGLLAPPGGLSGRSANP (서열번호 521)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGCTAATCCC(서열번호 529)
3013	AVGLLAPPGGLSGRSANI (서열번호 522)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCT GGCAGATCTGCTAATATA(서열번호 530)
3014	AVGLLAPPGGLSGRSDNI (서열번호 557)	GCTGTGGGACTGCTGGCTCCTCCTGGTGGCCTGTCTGGCA GATCTGACAATATA(서열번호 558)

[0861]

[0862] 당분야에서 통상의 기술을 가진 자는 본원에 제시된 뉴클레오티드 서열들이 예시적인 서열들이라는 것을 인식할 것이고, 숙련된 당업자는 다른 코돈 조합 및/또는 축퇴 뉴클레오티드 서열(들)을 사용하여 동일한 펩티드 서열

을 발현시킬 수도 있다.

[0863] 기질 2006 내지 2014 및 기질 3006 내지 3014를 하기 활성화가능한 항체 내로 도입하였다.

[0864] **항-EGFR 중쇄**:

[0865] 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNT
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC

[0866] **SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**(서열번호 108)

[0867] **항-EGFR 경쇄**:

[0868] 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK

[0869] **ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 111)

[0870] **항-EGFR 2006 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0871] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDDHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0872] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 499)

[0873] **항-EGFR 2007 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0874] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDIHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0875] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 500)

[0876] **항-EGFR 2008 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0877] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDQHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0878] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 501)

[0879] **항-EGFR 2009 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0880] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDTHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0881] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 502)

[0882] **항-EGFR 2010 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0883] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDYHGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0884] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 503)

[0885] **항-EGFR 2011 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0886] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNPGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0887] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 504)

[0888] **항-EGFR 2012 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0889] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANPGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0890] **QGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 505)

[0891] **항-EGFR 2013 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0892] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSANIGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0893] QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 506)

[0894] 항-EGFR 2014 활성화가능한 항체 경쇄:

[0895] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGISSGLLSGRSDNIGSSGTQILLTQSPVILSVSP
GERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH

[0896] QGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 559)

[0897] 항-EGFR 3006 활성화가능한 항체 경쇄:

[0898] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDDHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0899] CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 531)

[0900] 항-EGFR 3007 활성화가능한 항체 경쇄:

[0901] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDIHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0902] CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 532)

[0903] 항-EGFR 3008 활성화가능한 항체 경쇄:

[0904] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDQHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0905] CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 533)

[0906] 항-EGFR 3009 활성화가능한 항체 경쇄:

[0907] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDTHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0908] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 534)

[0909] **항-EGFR 3010 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0910] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDYHGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0911] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 535)

[0912] **항-EGFR 3011 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0913] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDNPGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0914] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 536)

[0915] **항-EGFR 3012 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0916] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSANPGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0917] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 537)

[0918] **항-EGFR 3013 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0919] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSANIGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0920] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(서열번호 538)

[0921] **항-EGFR 3014 활성화가능한 항체 경쇄**:

[0922] 아미노산 서열:

CISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGGSGGSGAVGLLAPPGGLSGRSDNIGSSGTQILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

[0923] **CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 560)**

[0924] 기질 2006(서열번호 483), 기질 2007(서열번호 484), 기질 2008(서열번호 485), 기질 2009(서열번호 486), 기질 2010(서열번호 487), 기질 2011(서열번호 488), 기질 2012(서열번호 489), 기질 2013(서열번호 490), 2014(서열번호 555), 기질 3006(서열번호 515), 기질 3007(서열번호 516), 기질 3008(서열번호 517), 기질 3009(서열번호 518), 기질 3010(서열번호 519), 기질 3011(서열번호 520), 기질 3012(서열번호 521), 기질 3013(서열번호 522) 또는 기질 3014(서열번호 557)의 기질 서열을 함유하는 모든 18개의 EGFR 활성화가능한 항체들은 아미노산 서열 CISPRGCPDGPYVMY(서열번호 168)를 포함하는 차폐 모이어티, 및 경쇄(서열번호 111) 및 중쇄(서열번호 108)를 포함하는 항-EGFR 항체 C225v5 항체도 포함하였다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 배열은 차폐 모이어티-기질-C225v5의 경쇄이었다.

[0925] 본원에 기재된 기법과 유사한 기법을 이용할 때 인간 매트립타제에 의한 기질 2001, 2006 내지 2010 및 2012를 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체의 절단은 6E+02 내지 2E+04의 k_{cat}/K_m 값 범위를 나타내었다. 본원에 기재된 기법과 유사한 기법을 이용할 때 인간 매트릭스 메탈로프로테아제 14(MMP14)에 의한 기질 2001, 2006 내지 2010, 2012 및 2013을 포함하는 항-EGFR 활성화가능한 항체의 절단은 1E+04 내지 5E+04의 k_{cat}/K_m 값 범위를 나타내었다. 생체내에서, 이들 항체들은 본원에 기재된 기법과 유사한 기법을 이용할 때 정상 마우스 및 종양 보유 마우스 둘 다에서 필적할만한 4일 안정성도 나타내었다.

[0926] 본 단락은 nu/nu 마우스에서 H292 이종이식편 종양을 사용하는 H292 종양 효능 연구에서의 상기 제시된 다양한 항-EGFR 활성화가능한 항체들의 평가를 기술한다. H292 종양 효능 연구는 실시예 2에 기재되어 있고, 전체로서 본원에 참고로 도입되는 PCT 공보 제WO 2013/163631호에도 기재되어 있다.

[0927] 본 연구에서, 마우스들을 나누고 하기 표에 표시된 바와 같이 대조군 PBS, 서열번호 108의 중쇄 서열 및 서열번호 111의 경쇄 서열을 포함하는 활성화가능한 항체, 항-EGFR C225v5-3954-2001 활성화가능한 항체, 항-EGFR C225v5-3954-2006 활성화가능한 항체, 항-EGFR C225v5-3954-2007 활성화가능한 항체 등을 사용하여 하기 표에 표시된 바와 같이 투약하였다.

[0928]

군	카운트	치료	용량(mg/kg)	일정
1	8	IVIG	9	단회 용량
2	8	C225v5-3954-2001	9	단회 용량
3	8	C225v5-3954-2007	9	단회 용량
4	8	C225v5-3954-2006	9	단회 용량
5	8	C225v5-3954-2008	9	단회 용량
6	8	C225v5-3954-2009	9	단회 용량
7	8	C225v5-3954-2010	9	단회 용량
8	8	C225v5-3954-2012	9	단회 용량
9	8	C225v5-3954-2013	9	단회 용량

[0929] 투여 후 다양한 시점들에서 종양 부피(TV mm^3)를 측정함으로써, 상기 표시된 항-EGFR 항체들에서 사용된 기질의 효능을 평가하였다. 본 연구의 결과는 도 11a 내지 11h 및 12에 표시되어 있다.

[0930] 본 단락은 도 4에 표시된 데이터에 대하여 실시예 2에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하는 독성학 연구에서

의 다양한 항-Jagged 활성화가능한 항체들의 평가를 기술한다.

[0931] 본 연구에서, 서열번호 67의 중쇄 서열 및 서열번호 162의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 4D11로서 지칭되는 20 mg/kg 용량의 항-Jagged 항체, 10 mg/kg 용량의 4D11 항체, 5 mg/kg 용량의 4D11 항체, 및 서열번호 67의 중쇄 서열 및 하기 표시된 서열번호 507 내지 514의 경쇄 서열을 포함하는, 본원에서 항-Jagged 2006 활성화가능한 항체로서 지칭되는 항-Jagged 활성화가능한 항체가 사용되었다.

[0932] 항-Jagged 2006 활성화가능한 항체 Lc

[0933] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDDHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0934] **KSFNRGEC**(서열번호 507)

[0935] 항-Jagged 2007 활성화가능한 항체 Lc

[0936] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0937] **KSFNRGEC**(서열번호 508)

[0938] 항-Jagged 2008 활성화가능한 항체 Lc

[0939] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0940] **KSFNRGEC**(서열번호 509)

[0941] 항-Jagged 2009 활성화가능한 항체 Lc

[0942] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDTHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0943] **KSFNRGEC**(서열번호 510)

[0944] 항-Jagged 2010 활성화가능한 항체 Lc

[0945] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDYHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0946] **KSFNRGEC**(서열번호 511)

[0947] 항-Jagged 2011 활성화가능한 항체 Lc

[0948] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0949] **KSFNRGEC**(서열번호 512)

[0950] 항-Jagged 2012 활성화가능한 항체 Lc

[0951] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0952] **KSFNRGEC**(서열번호 513)

[0953] 항-Jagged 2013 활성화가능한 항체 Lc

[0954] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0955] **KSFNRGEC**(서열번호 514)

[0956] 항-Jagged 2014 활성화가능한 항체 Lc

[0957] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSISSGLLSGRSDNIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
RASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT

[0958] **KSFNRGEC**(서열번호 561)

[0959] 항-Jagged 3006 활성화가능한 항체 Lc

[0960] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDDHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC(서열번호 539)

[0961]

[0962] 항-Jagged 3007 활성화가능한 항체 Lc

[0963] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDIHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC(서열번호 540)

[0964]

[0965] 항-Jagged 3008 활성화가능한 항체 Lc

[0966] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDQHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC(서열번호 541)

[0967]

[0968] 항-Jagged 3009 활성화가능한 항체 Lc

[0969] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDTHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC(서열번호 542)

[0970]

[0971] 항-Jagged 3010 활성화가능한 항체 Lc

[0972] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDYHGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC(서열번호 543)

[0973]

[0974] 항-Jagged 3011 활성화가능한 항체 Lc

[0975] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

[0976] **SSPVTKSFNRGEC**(서열번호 544)

[0977] 항-Jagged 3012 활성화가능한 항체 Lc

[0978] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANPGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

[0979] **SSPVTKSFNRGEC**(서열번호 545)

[0980] 항-Jagged 3013 활성화가능한 항체 Lc

[0981] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSANIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

[0982] **SSPVTKSFNRGEC**(서열번호 546)

[0983] 항-Jagged 3014 활성화가능한 항체 Lc

[0984] 아미노산 서열

CNIWLVGGDCRGWQGGSSGGSAVGLLAPPGGLSGRSDNIGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL

[0985] **SSPVTKSFNRGEC**(서열번호 562)

[0986] 기질 2006(서열번호 483), 기질 2007(서열번호 484), 기질 2008(서열번호 485), 기질 2009(서열번호 486), 기질 2010(서열번호 487), 기질 2011(서열번호 488), 기질 2012(서열번호 489), 기질 2013(서열번호 490), 2014(서열번호 555), 기질 3006(서열번호 515), 기질 3007(서열번호 516), 기질 3008(서열번호 517), 기질 3009(서열번호 518), 기질 3010(서열번호 519), 기질 3011(서열번호 520), 기질 3012(서열번호 521), 기질 3013(서열번호 522) 또는 기질 3014(서열번호 557)의 기질 서열을 함유하는 모든 18개의 항-Jagged 활성화가능한 항체들은 아미노산 서열을 포함하는 차폐 모이어티, 및 경쇄(서열번호 162) 및 중쇄(서열번호 67)를 포함하는 항-Jagged 항체 4D11 항체도 포함하였다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 배열은 차폐 모이어티-기질-4D11의 경쇄이었다.

[0987] 본 연구에서, 마우스들을 나누고 하기 표에 표시된 바와 같이 투약하였다:

군	카운트	치료	용량(mg/kg)	일정
A	3	IVIG	20	단회 용량
B	4	4D11	5	단회 용량
C	4	4D11	10	단회 용량
D	4	4D11	20	단회 용량
E	4	4D11-5342-2001	20	단회 용량
F	3	4D11-5342-2006	20	단회 용량
G	3	4D11-5342-2007	20	단회 용량
H	3	4D11-5342-2008	20	단회 용량
I	3	4D11-5342-2009	20	단회 용량
J	3	4D11-5342-2010	20	단회 용량
K	3	4D11-5342-2012	20	단회 용량
L	3	4D11-5342-2013	20	단회 용량

[0988]

[0989] 결과는 연구 동안 다양한 시점들에서 상대적인 체중(BW) 변화 퍼센트(%)로서 도 13에 표시되어 있다.

[0990] 도 11a 내지 11h, 도 12 및 도 13에 표시된 바와 같이, 본 개시의 절단가능한 기질을 포함하는 활성화가능한 항체는 안전하고 효과적이다.

[0991] **실시예 6. 생체내 영상화**

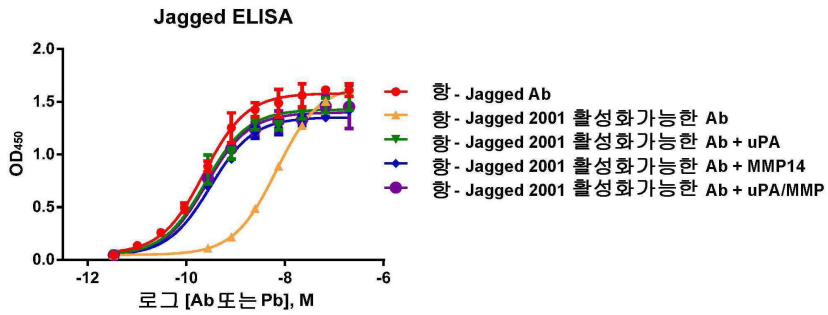
[0992] 5 x 10^6개의 NCI-H292 세포(좌측 뒤쪽 옆구리) 및 FaDu 세포(우측 뒤쪽 옆구리)를 7주령 내지 9주령의 암컷 무흉선 nu/nu(Charles River Laboratories) 마우스에게 피하 접종하였다. NCI-H292 세포(ATCC) 및 FaDu 세포(ATCC)를 각각 무혈청 배지 중의 매트리겔과 함께 또는 무혈청 배지 중의 매트리겔 없이 1:1 현탁하였다. 일단 종양이 측정될 수 있게 되면, 임상적 관찰결과, 체중 및 디지털 칼리퍼 종양 부피 측정을 매주 2회 수행하였다. 종양 부피를 식 (ab^2)/2로 계산하였고, 이때 a는 2개의 수직 직경들 중 보다 더 긴 수직 직경이고 b는 보다 더 작은 수직 직경이다. 250 내지 500 mm^3의 종양 부피를 가진 H292 및 FaDu 이종이식편 종양 보유 마우스들을 종양 크기에 따라 3개의 군들에 분배하였고, 이때 군당 n은 3이었다. 15 mg/kg의 알렉사플루오르 750(AF750)-접합된 세툭시맙(세툭시맙-AF750), 또는 2001 및 1004/LP'/0001 기질을 함유하는 활성화가능한 항체(Pb2001-AF750 및 Pb1004/LP'/0001-SF750)를 동물에게 복강내로 주사하였다. IVIS 스펙트럼/CT 영상화 시스템(Caliper Life Sciences, PE)으로 후속 형광 영상을 가진 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔을 수득하였다. 각각 745 nm 및 800 nm의 여기 파장 및 방사 파장에서 관심있는 영역을 포괄하는 다수의 투과조명 위치들에서 일련의 형광 표면 광휘 영상들을 획득하였다(도 14). 리빙 이미지(Living Image) 소프트웨어 4.2(Caliper Life Sciences)를 사용하여 광학 및 μCT 영상들의 3차원적 재구성, 및 이들의 동시-등록을 수행하였다. 수득된 영상화 데이터는 세툭시맙 모 항체와 유사한 형광 신호를 가진 이종이식편 종양들 둘 다에서 활성화가능한 항체의 축적을 입증한다.

[0993] **다른 실시양태**

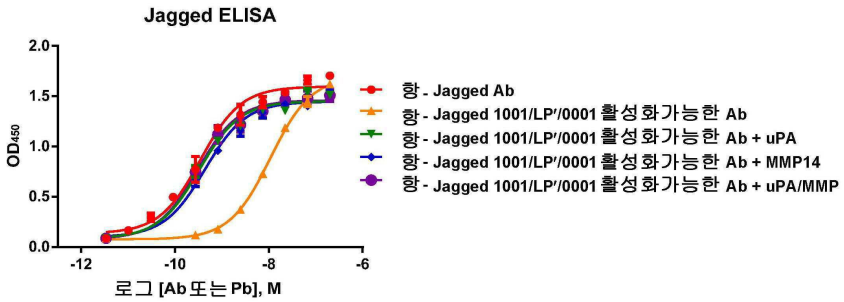
[0994] 본 발명이 그의 상세한 설명과 함께 기재되어 있지만, 상기 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이고 한정하기 위한 것이 아니다. 다른 양태, 장점 및 변경은 하기 청구범위 이내에 있다.

도면

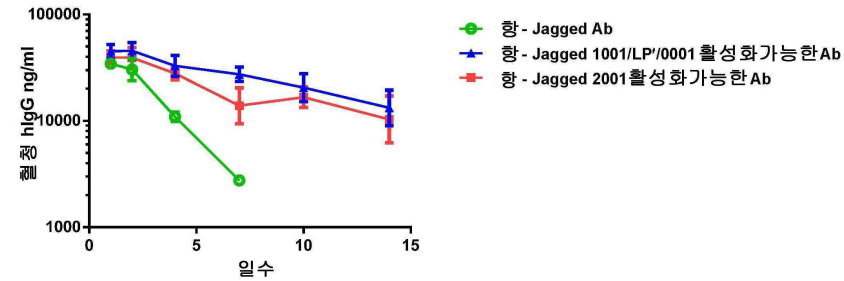
도면1a



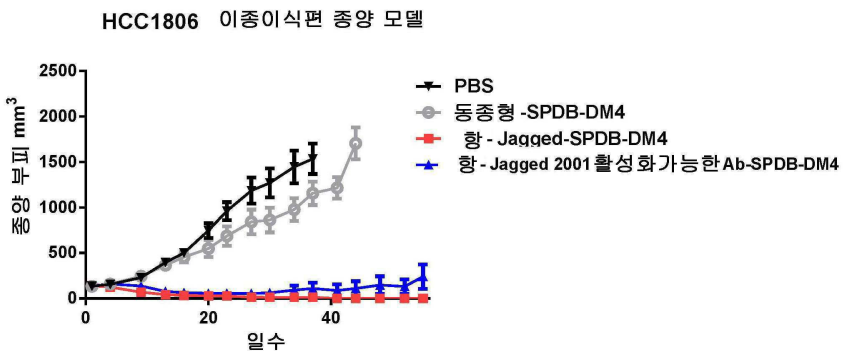
도면1b



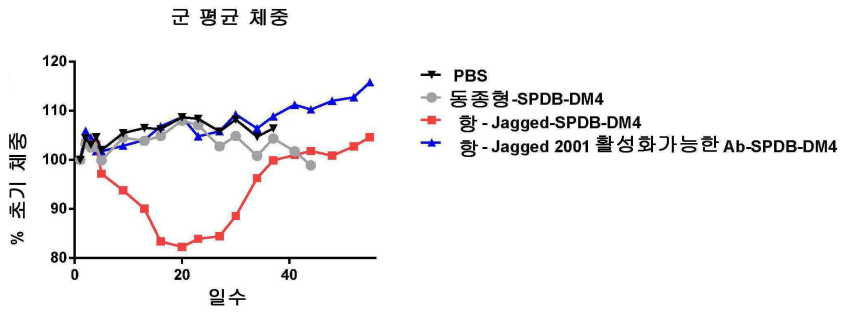
도면2



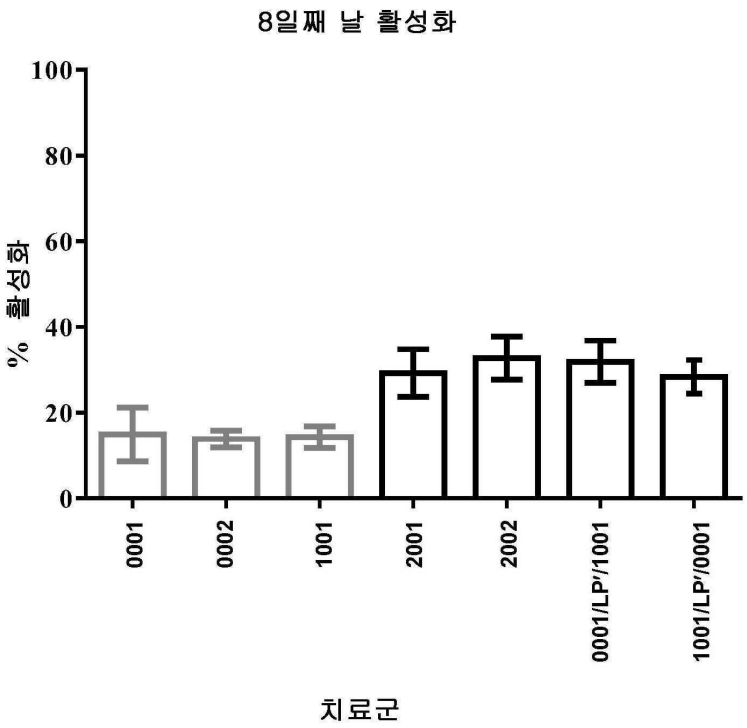
도면3



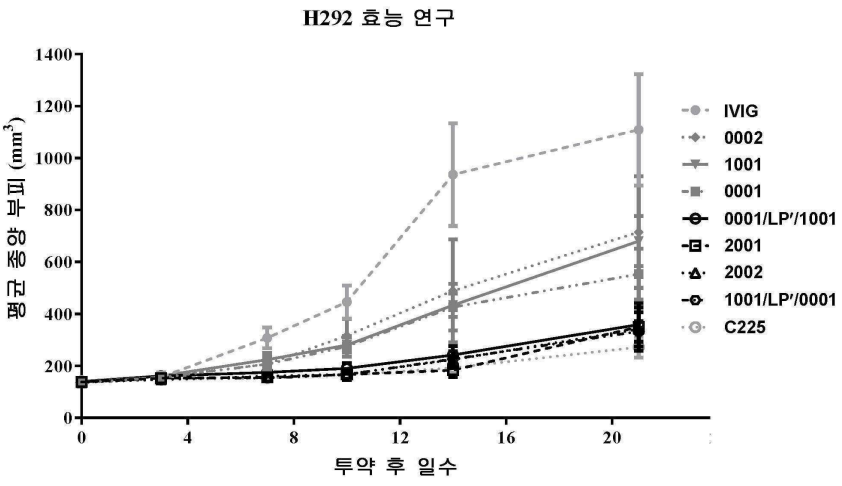
도면4


군 평균 체중
% 초기 체중
일수
PBS
동종형-SPDB-DM4
항 - Jagged-SPDB-DM4
항 - Jagged 2001 활성화가능한 Ab-SPDB-DM4

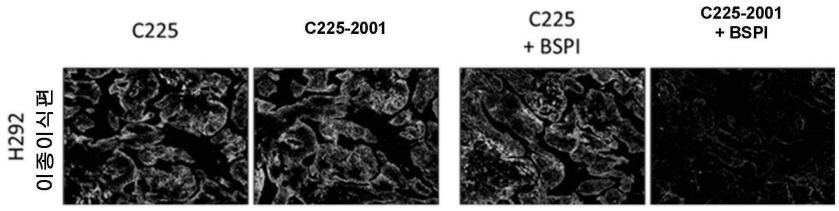
도면5


8일째 날 활성화
% 활성화
0001
0002
1001
2001
2002
0001/LP'/1001
1001/LP'/0001
치료군

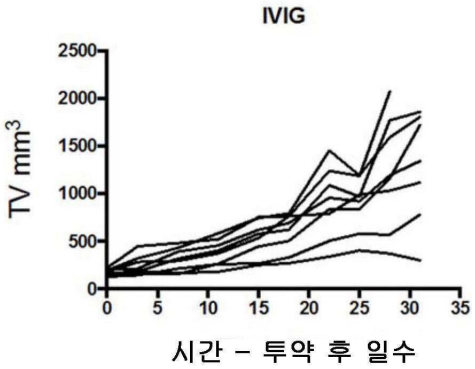
도면6


H292 효능 연구
평균 종양 부피 (mm3)
투약 후 일수
IVIG
0002
1001
0001
0001/LP'/1001
2001
2002
1001/LP'/0001
C225

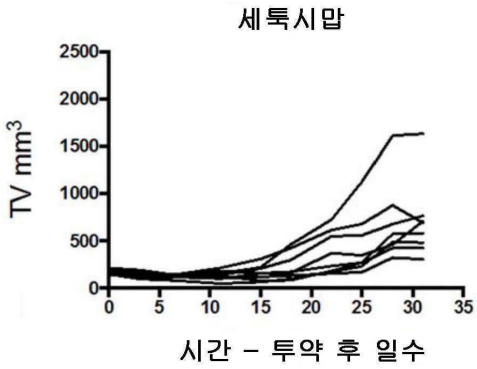
도면7



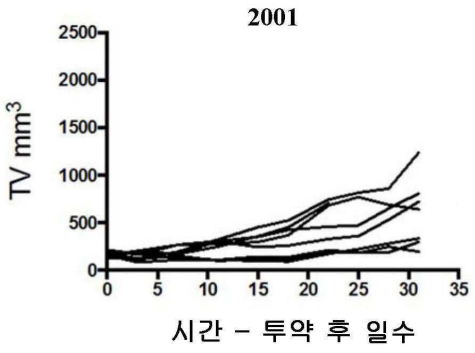
도면8a



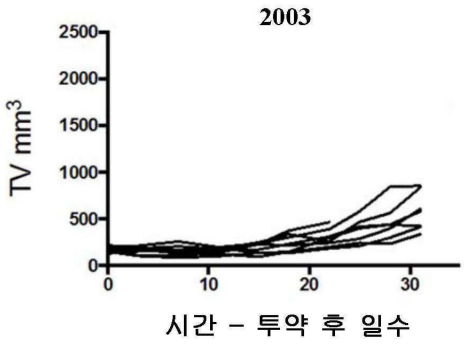
도면8b



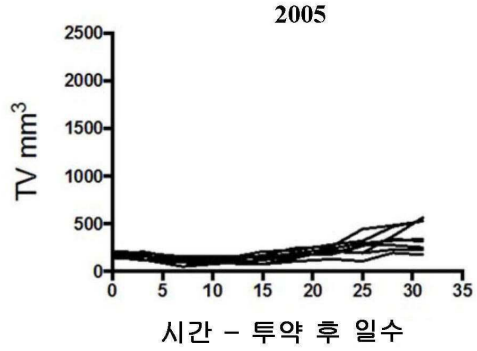
도면8c



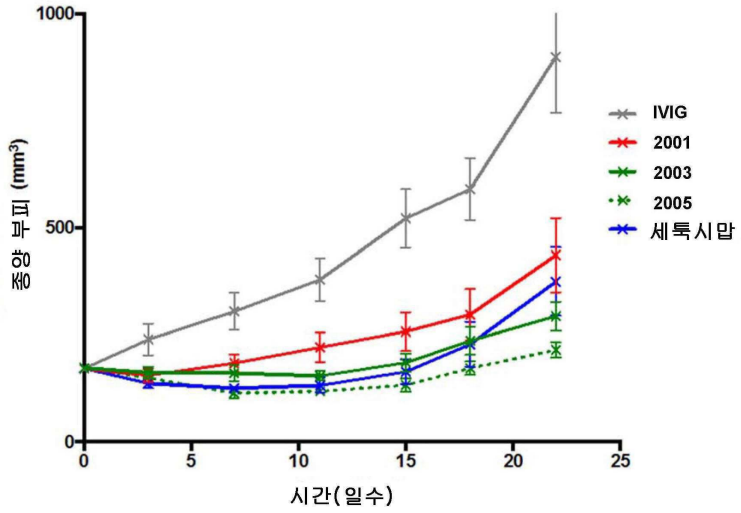
도면8d



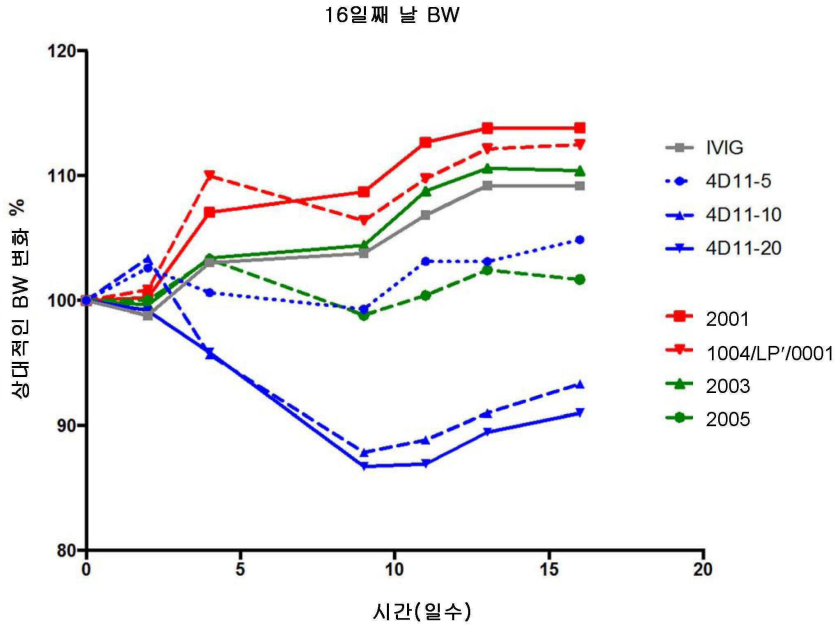
도면8e



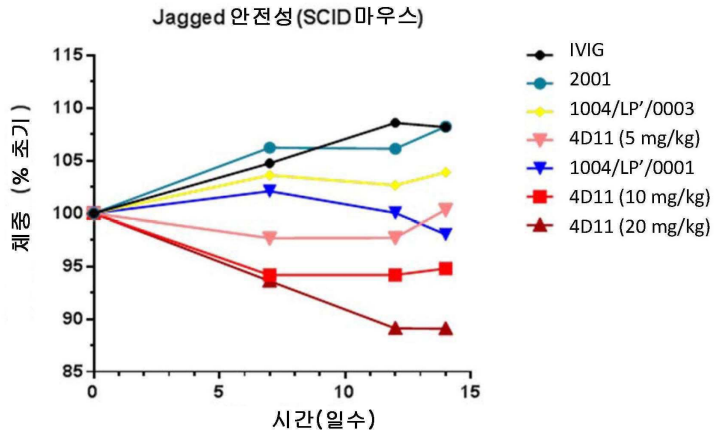
도면8f



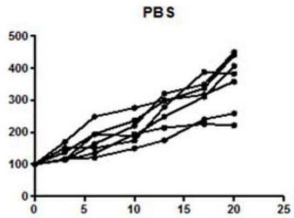
도면9



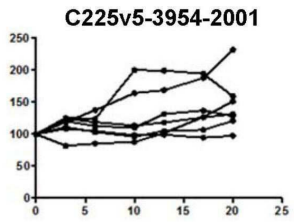
도면10



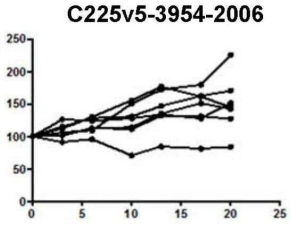
도면11a



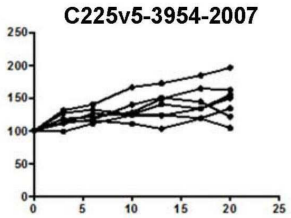
도면11b



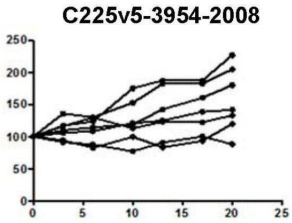
도면11c



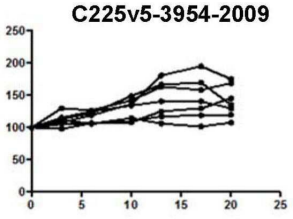
도면11d



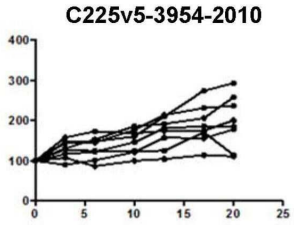
도면11e



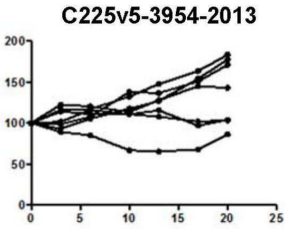
도면11f



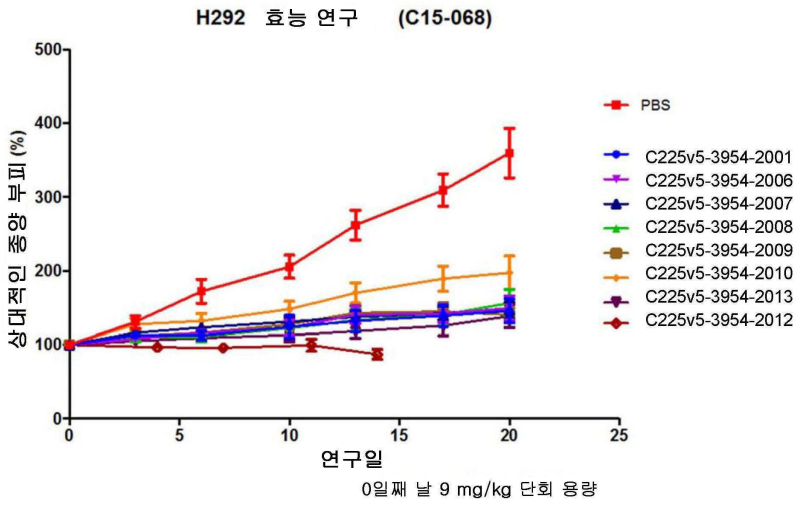
도면11g



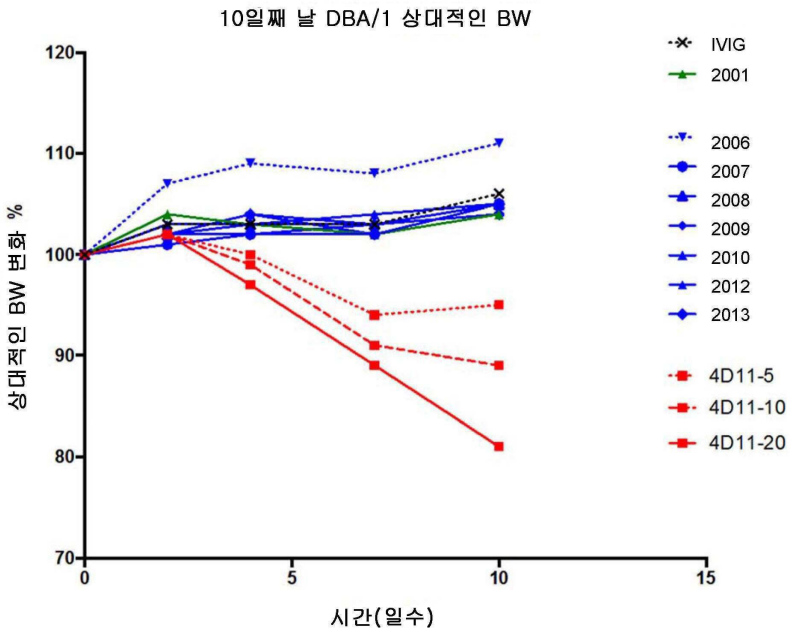
도면11h



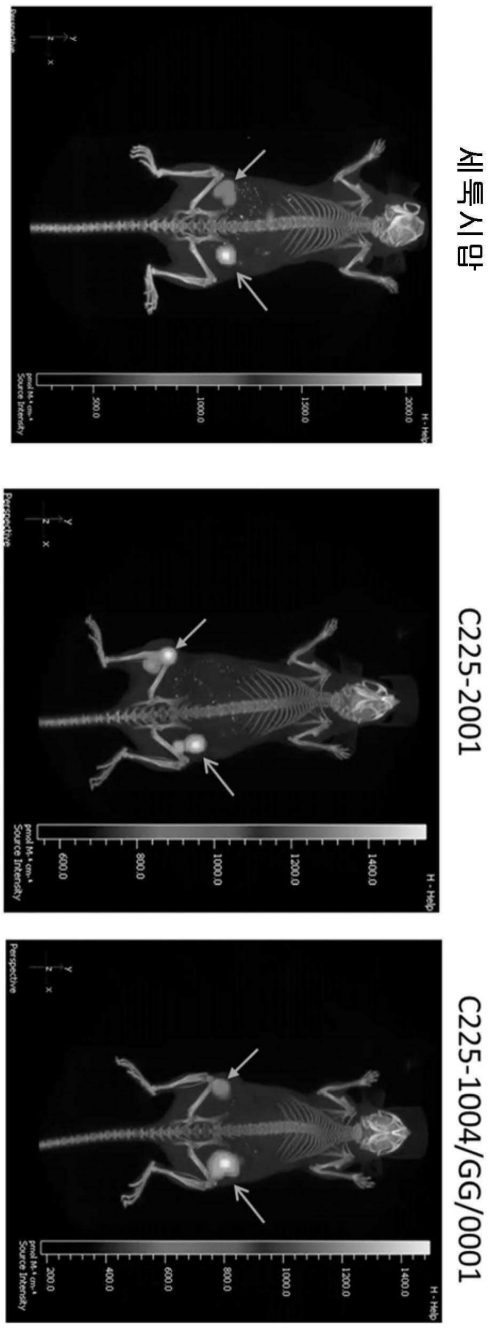
도면12



도면13


10일째 날 DBA/1 상대적인 BW
상대적인 BW 변화 %
120
110
100
90
80
70
0
5
10
15
시간(일수)
IVIG
2001
2006
2007
2008
2009
2010
2012
2013
4D11-5
4D11-10
4D11-20

도면14



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CytomX Therapeutics, Inc.

Moore, Stephen J.

Nguyen, Margaret T.L.

Daniel, Hostetter R.

Olga, Vasiljeva

Sagert, Jason G.

Terrett, Jonathan A.

West, James W.

<120> MATRIX METALLOPROTEASE-CLEAVABLE AND SERINE PROTEASE-CLEAVABLE SUBSTRATES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> CYTM-037/001WO

<150> US 62/105,490

<151> 2015-01-20

<150> US 62/258,015

<151> 2015-11-20

<150> US 62/278,713

<151> 2016-01-14

<160> 562

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 1

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5 10

<210> 2

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 2

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His

20

<210> 3

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 3

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

1 5 10 15

Ser Ala Asn Pro Arg Gly

20

<210> 4

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 4

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val

1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala Pro Pro

20

<210> 5

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 5

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

20

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 6

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Val His

1 5 10 15

Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

20

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 7

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn His

<210> 8

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 8

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala

1 5 10 15

Pro Pro

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 9

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg

1 5 10 15

Ser Asp Asn His

20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 10

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly

1 5 10 15

Phe Leu Gly Pro

20

<210> 11

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 11

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser

1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser

20

<210> 12

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 12

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser

1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Ser Ser

20

<210> 13

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 13

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His

20

<210> 14

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 14

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn

1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala

20

<210> 15

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 15

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Asp Asn His

20

<210> 16

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 16

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn

1 5 10 15

Gln Ala Leu Arg Met Ala

20

<210> 17

<211

> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 17

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Arg Ser Gly Asn His

20

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 18

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 19

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 20

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 21

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala

1 5

<210> 22

<211> 13

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 22

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His

1 5 10

<210> 23

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 23

ttaagcgggc ggtcggacaa ccac 24

<210> 24

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 24

cttagcgggc ggagcggcaa ccac 24

<210> 25

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 25

atctcctccg ggctactgag ttct 24

<210> 26

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 26

cagaaccagg cgctcagaat ggca 24

<210> 27

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 27

atatcatccg gcctccttag cggccgttcc gacaatcac 39

<210> 28

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 28

ataagttctg ggctcctgtc gggccggagt ggaaatcac 39

<210> 29

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 29

ctgagcgggc ggtccgataa tcatggtggt tcaggaggga gtatttcttc cggcttactg 60

agtagc 66

<210> 30

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 30

atctcctctg ggttgctttc ttcaggaggt tcaggggggga gcctgagcgg acgctccgac 60

aaccat 66

<210> 31

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 31

ctctcaggaa gatccggaaa tcatgggggg tctgggggga gtatctcatc aggtctgctg 60

agcagc 66

<210> 32

<211> 66

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 32

atctcaagtg ggctgttaag ttccggcggc agtggagggt ccctaagcgg ccgcagcggg 60

aatcac 66

<210> 33

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 33

ctctctggcc gctccgataa tcatggtgga tccggtggct ctcagaacca ggcactacgg 60

atggca 66

<210> 34

<211

> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 34

cagaaccagg cgctcaggat ggcaggggggg agtggcggaa gcctttctgg tcgatccgat 60

aatcac 66

<210> 35

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 35

cttagcggac gctctggcaa ccacggagga tctggaggaa gtcagaacca ggccttgcgc 60

atggcc 66

<210> 36

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 36

caaaaccagg ctctgcgcat ggctgggggg tctggtggga gcctgagcgg gcggtcagga 60

aaccac 66

<210> 37

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 37

gtgcagccac cgtacgtttg atttccacct tggtccc 37

<210> 38

<211> 97

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 38

caggggggct cgagcggcgg ctctatctct tccggactgc tgtccggcag atccgacaat 60

cacggcggag gctctgacat ccagatgacc cagtctc 97

<210> 39

<211> 124

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 39

caggggggct cgagcggcgg ctctatctct tctggcctgc tgtctagcgg cggctccggc 60

ggatctctgt ctggcagatc tgacaaccac ggcggaggct ccgacatcca gatgacccag 120

tctc 124

<210> 40

<211> 121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 40

caggggggct cgagcggagg atctgctgtg ggactgctgg ctcctcctgg cggcacatct 60

acctctggca gatccgccaa ccctcggggc ggaggatctg acatccagat gacccagtct 120

c 121

<210> 41

<211> 121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 41

caggggggct cgagcggcgg ctccacatct acctctggca gatccgccaa ccccagaggt 60

ggcggagctg tgggactgct ggctccacca ggcggatctg acatccagat gacccagtct 120

c 121

<210> 42

<211> 127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 42

caggggggct cgagcggcgg ctctgtgcat atgcccctgg gctttctggg ccctggcggc 60

acatctacct ctggcagatc cgccaaccct cggggcggag gatctgacat ccagatgacc 120

cagtctc 127

<210> 43

<211> 127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 43

caggggggct cgagcggcgg ctccacatct acctctggca gatccgccaa ccccagaggc 60

ggcggagtgc atatgcctct gggctttctg ggacctggcg gctctgacat ccagatgacc 120

cagtctc 127

<210> 44

<211> 109

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 44

caggggggct cgagcggagg atctgctgtg ggactgctgg ctcctcctgg tggcctgtct 60

ggcagatctg ataaccacgg cggctccgac atccagatga cccagtctc 109

<210> 45

<211> 112

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 45

caggggggct cgagcggagg ctctggcctg tctggcagat ccgataacca tggcggcgct 60

gtgggactgc tggctcctcc tggtggatct gacatccaga tgacccagtc tc 112

<210> 46

<211> 115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 46

caggggggct cgagcggcgg ctctgtgcat atgcccctgg gctttctggg acctggcggc 60

ctgtctggca gatccgataa tcacggcggc tccgacatcc agatgaccca gtctc 115

<210> 47

<211> 118

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 47

caggggggct cgagcggagg ctctggcctg tctggcagat ctgataacca cggcggcgtg 60

cacatgcccc tgggctttct gggacctggc ggatctgaca tccagatgac ccagtctc 118

<210> 48

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 48

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc tatctcttcc ggactgctgt ccggcagatc cgacaatcac 120

ggcggaggct ctgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 180

gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagagcatta gcagctattt aaattggtat 240

cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt 300

ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 360

agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg 420

ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 49

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 49

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu

20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

35 40 45

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

50 55 60

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

100 105 110

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

195 200 205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210 215 220
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225 230 235 240
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255
Glu Cys

<210> 50
<211> 801
<212
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 50
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60
gggggctcga gcggcggctc tatctcttct ggcctgctgt ctagcggcgg ctccggcgga 120
tctctgtctg gcagatctga caaccacggc ggaggctccg acatccagat gacccagtct 180
ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgccg ggcaagtcag 240
agcattagca gctatttaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg 300
atctatgcgg catccagttt gcaaagtggg gtcccatcaa ggttcagtgg cagtggatct 360

gggacagatt tcactctcac catcagcagt ctgcaacctg aagattttgc aacttactac 420

tgtcaacaga cggttgtggc gcctccgtta ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 480

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 540

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 600

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 660

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 720

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 780

agcttcaaca ggggagagtg t 801

<210> 51

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 51

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30

Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
35 40 45

His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
50 55 60

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
65 70 75 80

Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
85 90 95

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro
100 105 110

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
115 120 125

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr
130 135 140

Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 52

<211> 798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 52

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggatc tgctgtggga ctgctggctc ctcctggcgg cacatctacc 120

tctggcagat ccgccaaccc tcggggcgga ggatctgaca tccagatgac ccagtctcca 180

tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc 240

attagcagct atttaaattg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 300

tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 360

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 420

caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt 480

acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 720

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 780

ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 53

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 53

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu

20 25 30

Ala Pro Pro Gly Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

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

<210> 54
<211> 798
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 54
caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60
gggggctcga gcggcggctc cacatctacc tctggcagat ccgccaaccc cagaggtggc 120
ggagctgtgg gactgctggc tccaccaggc ggatctgaca tccagatgac ccagtctcca 180
tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc 240
attagcagct atttaaattg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 300
tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 360

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 420
caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt 480
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 720
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 780

ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 55

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 55

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly
20 25 30

Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro

35 40 45

Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
85 90 95

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

100 105 110

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
115 120 125

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val
130 135 140

Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 56

<211> 804

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 56

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc tgtgcatatg cccctgggct ttctgggccc tggcggcaca 120

tctacctctg gcagatccgc caaccctcgg ggcggaggat ctgacatcca gatgacccag 180

tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 240

cagagcatta gcagctattt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 300

ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 360

tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 420

tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc 480

aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 540

tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 600

cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 660

gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 720

gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 780

aagagcttca acaggggaga gtgt 804

<210> 57

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 57

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

115 120 125

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

130 135 140

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

260 265

<210> 58

<211> 804

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 58

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggcggctc cacatctacc tctggcagat ccgccaaccc cagaggcggc 120

ggagtgcata tgcctctggg ctttctggga cctggcggct ctgacatcca gatgacccag 180

tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt 240

cagagcatta gcagctattt aaattggtat cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc 300

ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga 360

tctgggacag atttcactct caccatcagc agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac 420

tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc 480

aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 540

tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 600

cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 660

gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 720

gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 780

aagagcttca acaggggaga gtgt 804

<210> 59

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 59

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15
Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly
20 25 30

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

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

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

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
225 230 235 240
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

245 250 255

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 60

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 60

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggatc tgctgtggga ctgctggctc ctcctggtgg cctgtctggc 120

agatctgata accacggcgg ctccgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180

gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300

agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360

ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420

gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 61

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 61

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu

20 25 30

Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 62

<211> 789

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 62

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggctc tggcctgtct ggcagatccg ataaccatgg cggcgctgtg 120

ggactgctgg ctcctcctgg tggatctgac atccagatga cccagtctcc atcctccctg 180

tctgcatctg taggagacag agtcaccatc acttgccggg caagtcagag cattagcagc 240

tatttaaatt ggtatcagca gaaaccaggg aaagccccta agctcctgat ctatgcggca 300

tccagtttgc aaagtggggt cccatcaagg ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc 360

actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa gattttgcaa cttactactg tcaacagacg 420

gttgtggcgc ctccgttatt cggccaaggg accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct 480

gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 540

gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 600

aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc 660

acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 720

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 780

ggagagtgt 789

<210> 63

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 63

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg

20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

145 150 155 160

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 64

<211> 792

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 64

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

ggggggctcga gcggcggctc tgtgcatatg cccctgggct ttctgggacc tggcggcctg 120

tctggcagat ccgataatca cggcggctcc gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc 180

ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc 240

agctatttaa attggtatca gcagaaacca gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg 300

gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat 360

ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct gaagattttg caacttacta ctgtcaacag 420

acggttgtgg cgcctccgtt attcggccaa gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg 480

gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc 540

tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg 600

gataacgccc tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac 660

agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 720

gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 780

aggggagagt gt 792

<210> 65

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 65

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu
20 25 30

Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys

165 170 175

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

180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 66

<211> 795

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 66

caaggccagt ctggccagtg caatatttgg ctcgtaggtg gtgattgcag gggctggcag 60

gggggctcga gcggaggctc tggcctgtct ggcagatctg ataaccacgg cggcgtgcac 120

atgcccctgg gctttctggg acctggcgga tctgacatcc agatgaccca gtctccatcc 180

tccctgtctg catctgtagg agacagagtc accatcactt gccgggcaag tcagagcatt 240

agcagctatt taaattggta tcagcagaaa ccagggaaag cccctaagct cctgatctat 300

gcggcatcca gtttgcaaag tggggtccca tcaaggttca gtggcagtgg atctgggaca 360

gatttcactc tcaccatcag cagtctgcaa cctgaagatt ttgcaactta ctactgtcaa 420

cagacggttg tggcgcctcc gttattcggc caagggacca aggtggaaat caaacgtacg 480

gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 540

gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 600

gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 660

gacagcacct acagcctcag cagcaccctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 720

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 780

aacaggggag agtgt 795

<210> 67

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 67

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

145                 150                 155                 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

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

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 68

<211> 1347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 68

Cys Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr

20 25 30

Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Thr Cys Ala Gly

35 40 45

Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr

50 55 60

Gly Thr Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr

65 70 75 80

Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Ala Ala Thr Thr Ala Cys

85 90 95

Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Thr Ala Cys

100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Thr Ala Ala

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys

130 135 140

Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Ala

165 170 175

Thr Ala Ala Thr Ala Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Ala

180 185 190

Thr Cys Thr Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Thr Cys Ala

195 200 205

Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Thr Cys Cys Ala Ala

210 215 220

Ala Thr Cys Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Cys

225 230 235 240

Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Thr Gly Cys

245 250 255

Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys Thr Gly Cys

260 265 270

Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Gly Cys Gly

275 280 285

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Thr Ala Thr Thr

290 295 300

Ala Thr Gly Ala Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys

305 310 315 320

Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Gly

325 330 335

Ala Cys Gly Cys Thr Thr Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Ala Ala
340 345 350
Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Thr Ala Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala
355 360 365
Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Thr Cys
370 375 380
Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala

385 390 395 400
Gly Thr Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly
405 410 415
Thr Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Thr
420 425 430
Gly Gly Gly Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly
435 440 445
Ala Thr Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys

450 455 460
Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly
465 470 475 480
Ala Ala Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Thr Ala
485 490 495
Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Cys
500 505 510
Cys Thr Thr Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly

515 520 525
Cys Ala Ala Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr
530 535 540
Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Gly Cys Gly Thr
545 550 555 560
Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys
565 570 575
Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys

580 585 590

Ala Gly Ala Cys Gly Thr Ala Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Ala Ala

595 600 605

Cys Gly Thr Thr Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Cys Cys

610 615 620

Thr Cys Ala Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly

625 630 635 640

Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Cys

645 650 655

Thr Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Thr Gly Ala Thr Ala Ala Gly

660 665 670

Ala Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Cys

675 680 685

Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Gly Gly Ala

690 695 700

Gly Cys Thr Cys Thr Thr Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr

705 710 715 720

Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Cys

725 730 735

Cys Ala Cys Cys Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala

740 745 750

Thr Ala Cys Ala Cys Thr Thr Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys Ala

755 760 765

Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Ala

770 775 780

Cys Cys Thr Gly Cys Gly Thr Thr Gly Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala

785 790 795 800

Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala Cys

805 810 815

Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Ala Ala Thr Thr Cys Ala

820 825 830

Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Gly Gly

835 840 845

Thr Gly Thr Thr Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Cys

850 855 860

Gly Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Cys

865 870 875 880

Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Ala

885 890 895

Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Ala Thr Ala Gly Gly Gly Thr Ala

900 905 910

Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Ala Cys Thr Gly Ala Cys Thr Gly

915 920 925

Thr Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Thr Thr Gly

930 935 940

Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Ala Gly

945 950 955 960

Thr Ala Cys Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr

965 970 975

Cys Ala Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys

980 985 990

Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly

995 1000 1005

Ala Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Ala Gly Gly Cys Cys

1010 1015 1020

Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly

1025 1030 1035

Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Thr Ala Thr

1040 1045 1050

Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Thr

1055 1060 1065

Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Ala Ala Cys Ala

1070 1075 1080

Ala Ala Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Thr

1085 1090 1095

Cys Thr Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly

1100 1105 1110

Ala Ala Gly Gly Gly Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Cys Cys Thr

1115 1120 1125

Thr Cys Cys Gly Ala Thr Ala Thr Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly

1130 1135 1140

Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Thr Ala Ala Thr

1145 1150 1155

Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Thr

1160 1165 1170

Ala Ala Thr Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Cys

1175 1180 1185

Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Ala Cys

1190 1195 1200

Ala Gly Thr Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Cys

1205 1210 1215

Thr Thr Cys Thr Thr Ala Thr Ala Cys Thr Cys Ala Ala Ala Ala

1220 1225 1230

Thr Thr Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Ala

1235 1240 1245

Thr Cys Cys Cys Gly Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly

1250 1255 1260

Gly Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys

1265 1270 1275

Thr Gly Thr Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr

1280 1285 1290

Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys

1295 1300 1305

Cys Ala Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly

1310 1315 1320

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Ala

1325 1330 1335

Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly

1340 1345

<210> 69

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 69

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<211> 645
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 70
acccaaatcc tcctgaccca gtcccctgtt atcctttctg tgtcgcccgg ggagcgcgtt 60
agctttagct gccgcgccag tcagtcaatc ggaacaaaca tccattggta ccagcagcgt 120

acgaacggca gtccaaggct gctgatcaaa tacgcaagtg aatctatatc ggggattccg 180
tctcggttca gcggatccgg aagcgggact gactttacgc tctccataaa tagcgtcgaa 240
agtgaggaca ttgcagacta ttactgtcag cagaataaca actggccgac cacatttggg 300
gccggaacca agttggaact gaagcgcact gtggcagctc ctagtgtttt tattttcccc 360
ccttctgacg agcaactgaa aagtggtaca gcttcagtag tttgtttgct caataatttc 420
tacccacggg aagcaaaggt gcagtggaaa gtcgacaacg cattacagag cggcaactct 480
caagaaagcg tgacggagca ggatagcaag gactcaacat attccttgtc ttccactctc 540

actctgtcaa aggctgatta tgagaagcat aaggtgtatg cgtgcgaagt gacacaccag 600
ggattatcaa gcccagtgac caagtccttt aaccgtggcg aatgc 645
<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 554
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5
<210> 72

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 72

cagggccaga gcggccaatg catctccccc cgcggttgtc ccgacgggcc gtacgtgatg 60

tacggcagct ccggcggcag tgggggtagc ggtgggtccg ggctgagtgg ccggtccgac 120

aatcacggga gctcgggaac acagattctg ctgacgcaat ctcccgtgat cctctcggtc 180

tcacccggcg aacgggtctc gttcagctgc agagcgtccc aatcaatcgg gaccaatatt 240

cactggtacc agcaaaggac taatgggtct ccccggctgc tgataaaata cgcctccgag 300

tctatctcgg gcatcccatc ccgatttagt ggtagcggaa gcggcactga tttcaccttg 360

tctattaaca gcgtagaatc tgaggacatt gcagactatt actgtcagca gaataacaat 420

tggcctacaa ctttcggcgc cgggaccaaa ctagagttaa agcgtactgt ggctgccccc 480

agcgttttta tttttccgcc cagcgacgaa cagctgaagt caggcacagc ctctgtggtg 540

tgtctcctga ataacttcta ccccagagag gccaaagttc agtggaaagt ggacaatgcc 600

ttgcagtccg gaaacagtca agagtccgtg accgagcagg acagtaagga tagcacgtat 660

agcctctcta gtactttaac actgtccaag gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgca 720

tgcgaagtga cccatcaggg gctttcctcc cccgtcacca agtctttcaa tcgcggggag 780

tgt 783

<210> 73

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 73

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys

85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 74

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 74

caaggtcagt ccggacagtg tatttcccct agaggttgcc ctgacgggcc gtatgtcatg 60

tacggtagtt ctggcggtag tggcggatct ggcggcagtg ggctgagcgg acgtagcggg 120

aatcacggct catccgggac gcagatactg ctgacccagt cccccgtgat cctgtccgtg 180

tcaccgggcg aaagggtcag tttctcttgc cgagcatcac agtccatagg tacgaatatc 240

cattggtacc agcagcggac caatgggagc ccaagactgc tcattaagta cgcatctgag 300

agtatctcag gcattccaag caggttttcc ggcagtggga gcggcactga cttcaccctc 360

agcattaaca gcgtggaaag cgaagacatt gcagattact actgccaaca gaacaataac 420

tggcctacta cattcggggc aggaactaag ttggagctca aacgtaccgt cgctgctcct 480

agcgtattta ttttccctcc tagcgatgaa cagttgaaat ctggtaccgc tagtgttgtg 540

tgcttactga acaactttta tccccgggag gccaaggtac aatggaaggt ggacaatgcc 600

ctccaatcag ggaacagcca ggagtctgtt accgagcagg actccaagga cagcacctac 660

agcctgagct ctacccttac attgagcaag gctgattatg agaagcataa ggtctacgct 720

tgtgaggtga cccatcaggg gctcagcagc ccggtgacaa aaagctttaa ccgggggggaa 780

tgc 783

<210> 75

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 75

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

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

65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys

85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 76

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 76

caggggcagt ctgggcagtg tattagcccc agggggtgcc ccgacgggcc ttacgtgatg 60

tatggcagct ccggtggcag cggaggctct ggcgggagtg ggatcagttc cggcctgctg 120
agctccgggt caagcgggac ccagatcttg ctcacccaat caccagtgat cctaagcgtg 180
agccctggcg aacgggtcag cttctcttgc cgggcatctc agagtattgg cactaacata 240
cactggtacc agcagcgaac caatgggtcc ccccgccttc taatcaaata tgctagcgaa 300
tccatttcag gaattcctag ccgatttagc ggcagcggat caggcactga cttcactctg 360
tcaatcaact cagttgaaag cgaggacatt gcagactact attgccagca gaataataat 420
tggcccacta catttggagc tggaacaaaa ttggagctta agaggacagt ggctgcgcct 480

agtgtattta tctttccccc ctctgacgaa cagttgaaat cgggaaccgc atccgtcgtc 540
tgtttactga acaacttcta tcccagagag gccaaagtgc agtggaaagt ggataatgct 600
ttgcagtctg gcaacagcca ggaaagcgtg acggagcagg actcaaagga tagtacatac 660
tccctgtcct ccaccctgac tctgagtaag gccgactacg agaagcacaa ggtctacgcc 720
tgcgaagtga cgcaccaagg gctatcgagc ccggtcacca agtctttcaa tcgtggagaa 780
tgc 783

<210> 77
<211> 261
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
<400> 77

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

50 55 60
Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80
His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys

85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 78

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 78

caggggcaat caggacaatg catcagccct aggggctgcc cagacggccc atatgtgatg 60

tacggtagct ctgggggctc aggaggcagc gggggaagcg gacaaaacca ggccttacga 120

atggctggca gctctggcac ccagatattg ctgacgcaga gtccagttat ccttagtgtc 180

agccctggtg aacgggtttc atttagttgc cgtgcctccc agtctattgg aacgaacatt 240

cattggtacc agcaaaggac caacggttca cccaggttgc ttatcaagta tgcttcagag 300
tcaatctccg ggattccctc aaggttttca ggctctggct caggtaccga ttttacgctg 360
agcatcaact ccgtggagag tgaggacatt gctgattatt actgtcagca gaataacaat 420
tggccgacaa ctttcggcgc cggcacaaag ctggaactta agcgtactgt ggctgcgcca 480
tctgtcttca tttttccgcc ctcggacgag cagttgaagt cagggaccgc ctctgtcgtg 540
tgccttctca ataacttcta tcccagagag gctaaagtcc agtggaaagt tgataatgca 600
cttcagagcg ggaatagcca ggagagcgtg acggaacagg actctaagga ctccacctat 660

tctctctcat ccacccttac tctctctaaa gccgactacg aaaagcataa ggtttatgct 720
tgcgaagtca ctcatcaagg gctatctagt ccggtcacta aaagcttcaa cagaggtgaa 780
tgt 783

<210> 79
<211> 261
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 79

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

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

85 90 95
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125
Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

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

210 215 220
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255
Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 80
<211> 798
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 80
caaggccagt ctggacaatg tatcagcccc cgtggctgtc cagacggtcc ttacgttatg 60

tatggatcta gcgggggctc tggagggtct ggcggctctg gaatctctag tggacttctc 120
tccggaagaa gcgataatca tggatccagc gggacacaaa tcctgttgac acagtcccca 180
gtgatcctgt cagtctcgcc cggagaaagg gtgtctttct cttgtagggc tagtcagtct 240
atcggaacta acatccattg gtaccagcag cggacaaatg ggagcccgag gcttctgatc 300
aagtatgctt cagagagtat aagcggcatc ccctcaagat ttagtggcag cgggtccggg 360

acagatttca ccttgtcaat caattctgtc gaatccgaag acattgcaga ctactattgc 420

cagcaaaaca acaactggcc caccactttc ggtgctggaa ccaaactcga gctgaaacgc 480

actgtggcag ctccttcagt gttcatcttc ccacctagcg acgagcagtt gaaatcgggg 540

acagcctcag tggtgtgtct actgaacaac ttttaccccc gggaagccaa agtgcagtgg 600

aaggtcgaca atgcgctgca atcagggaac agtcaggagt cagttacaga gcaggactct 660

aaggacagta catattcttt gagttccacc ttgacattaa gcaaggcaga ctacgagaaa 720

cacaaggtgt acgcatgtga agttacacac cagggccttt cctccccagt tacgaaaagc 780

ttcaacagag gcgaatgc 798

<210> 81

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 81

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80

Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
85 90 95

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

145 150 155 160

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

165 170 175

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

180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 82

<211> 798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 82

caaggtcaga gtggccaatg catatcgccc agaggatgtc ctgacggacc ctacgtgatg 60

tacgggagtt ctgggggggag tggaggctct ggcgggtcag ggattagttc cggcctcttg 120

tctggacgct ccggaaatca cggatcatct gggacccaga tcctcctgac ccagtctccc 180

gtcattctgt ctgtttctcc aggcgagcgg gtttcattta gctgtagggc cagtcagagc 240

attggcacca acatccattg gtaccagcag agaactaatg gcagtcccag actgctcatt 300

aaatatgcaa gcgaatcaat ttccgggatt ccttctcgct tctcgggatc tggatctggc 360

accgacttca cgctgtccat caacagcgtg gagagtgagg acatcgccga ttactactgc 420

cagcagaaca acaactggcc aacaactttt ggcgccggga ccaagcttga gttaaagaga 480

accgtagctg caccctctgt tttcattttc ccaccctcag acgagcagct taagtcagga 540

actgccagtg tggtgtgcct gctgaacaac ttctacccga gagaggctaa agtccagtgg 600

aaggtagaca atgcccttca gtctggcaac tctcaggaga gtgtcacaga gcaggattct 660

aaggactcca cgtacagtct gagttccacc ctcaccctca gtaaggcaga ctacgagaag 720

cacaaagtct acgcatgtga ggttactcac caggggctca gctctcccgt gacgaagtca 780

tttaacagag gtgagtgc 798

<210> 83

<211> 266

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 83

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly

1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser

65 70 75 80

Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

145 150 155 160

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

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

<210> 84

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 84

cagggacagt cgggacagtg catttctccg agaggctgcc ctgacggccc atacgtaatg 60

tacggatcat ccggtggcag tggagggtcc gggggatccg gtctaagcgg cagaagtgat 120

aatcatggag gctctggcgg gagcatcagc tccggattgc tttccagcgg aagttctggc 180

actcaaattc tgctgacaca aagccctgtg atcttgtcag tctcacctgg cgagcgggtg 240

agcttttcat gccgggcttc ccagagcatc ggtacaaata ttcactggta tcagcagaga 300

accaatggca gtccgcggtt gctgattaag tatgcgagcg agagcatatc aggcatacca 360

agcagattta gcgggagtgg ctctgggacc gattttacac tcagtataaa ttcagtggag 420

agcgaggata tagccgacta ctactgccag caaaacaata actggcccac caccttcggc 480

gcagggacca agcttgaact gaagcgtaca gttgccgccc caagcgtatt tattttccct 540

ccaagcgacg aacagctgaa aagcggtacc gcaagcgttg tgtgcctgct gaataacttt 600

tacccaaggg aagctaaggt gcagtggaag gttgacaatg cgctgcagtc aggcaactcc 660

caggaatcgg taacagagca ggactccaag gattcaactt atagtcttag tagtaccctt 720

actctttcca aagctgatta tgaaaaacac aaagtgtatg catgcgaggt gacccaccaa 780

ggactgtcat ctcctgtcac caagtccttc aaccggggag agtgt 825

<210> 85

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 85

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 86

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 86

caaggtcaga gcggccagtg cattagtcct cgcggttgcc ctgatggacc atacgtaatg 60

tatggaagct ctggtggatc cgggggctct ggcggatcag gaatctccag cgggctgctc 120

tcatcaggtg gcagcggggg ctcattaagc ggccgaagtg acaatcacgg ctcgtccggt 180

acacagattc tgctcactca gtcacccgtt atactgtctg tgtcgcctgg agagcgtgtc 240

agcttttcat gtagagcctc gcagtcaata ggcacgaata tacactggta ccagcagaga 300

actaatggaa gcccaaggtt gctcatcaaa tacgcatctg agtcgattag cggcattccg 360

tccaggttta gtggcagtgg aagcggcacc gatttcactt tgtctattaa ctctgtggaa 420

agcgaggaca tcgccgatta ttattgtcag cagaataaca attggcccac caccttcggt 480

gccggtacta agctggagct gaaacgtaca gttgccgctc cctctgtgtt tattttccct 540

ccctcggatg agcaactcaa atcagggaca gcgagtgtcg tatgtctcct gaacaatttt 600

tacccacgtg aagctaaagt tcagtggaag gtggacaacg ctctgcagtc cggcaacagt 660

caggaaagcg taactgaaca ggactcaaag gatagcactt actccttgag cagcactctc 720

actctttcca aggctgatta tgagaagcac aaggtgtacg cgtgtgaagt cacccatcag 780

ggactgtcaa gtccggtgac taaatcattt aacaggggcg aatgc 825

<210> 87

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 87

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly

1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp

85 90 95

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

100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

115 120 125

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

130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 88

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 88

cagggccaga gtgggcagtg tatttcccct cgcggatgtc ccgacggtcc atacgtaatg 60

tatgggtcaa gcgggggatc aggaggaagt ggaggctccg gactcagcgg tcgctccggc 120

aatcacgggg ggtctggcgg atcaataagt tcgggcctcc tgagctccgg ttcatctggc 180

actcagatcc tgctcacgca gtcgccggta atactgagtg tctcaccagg cgagcgtgtc 240

agcttcagct gtcgcgcctc acagtcaatc ggcacaaata tccattggta ccagcaaagg 300

accaatggca gccctaggct gctgataaaa tacgcatccg agtcaatttc agggattcca 360

tcgagattct cgggcagcgg aagtgggacc gactttactc tctccatcaa cagcgtcgag 420

tcggaggaca tcgcggacta ctactgccag cagaataaca attggccaac aacattcggc 480

gcaggaacaa agctagagct caagaggaca gtggctgcac ccagtgtatt catcttccca 540

cctagcgacg agcaactgaa gagcgggacg gcttccgtcg tttgtctatt aaataatttc 600

tatccccgtg aggctaaagt tcagtggaag gttgataatg cgttgcagtc cggcaactcc 660

caggaatccg tcacagagca ggattctaag gattcaacct atagcttaag ctctacactt 720

acgctttcta aagccgatta tgaaaaacac aaggtgtacg cttgtgaggt tacccaccag 780

ggcctgagca gccccgtgac caagtcgttc aaccggggcg agtgt 825

<210> 89

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 89

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp

85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

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

195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 90

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 90

caaggacaga gcggacagtg tatctcacct cgcggctgcc ccgacggccc ttacgtcatg 60

tacggctcct cgggtgggtc cgggggaagt ggcgggtctg gcattagttc agggctctta 120

tcttccggcg gaagcggggg atctctttcc gggcggagtg gcaatcacgg cagtagcgga 180

actcagatcc tactcactca gtcaccagtg atcctgtctg tcagtccagg ggagagagtg 240

tctttcagtt gtagagcttc ccagtctatt gggacaaaca ttcactggta tcaacagcga 300

actaatggat cgccaagact cctgattaaa tatgcttctg agagcatctc tggaattcca 360

tcaagattct cagggagtgg tagcggcacc gattttacgt tatcgatcaa ttccgttgag 420

agcgaagata tcgcggacta ttactgtcag cagaacaata actggcctac aacgttcggg 480

gcagggacga aattggagct gaagcggacc gtcgccgcgc caagcgtgtt catcttcccc 540

cctagcgacg agcaattgaa aagcggcacc gcaagtgtgg tttgcctgct gaacaacttt 600

tatcctcgcg aggcgaaagt gcagtggaaa gtcgacaatg cactccagtc agggaacagc 660

caagagtccg ttactgaaca agactctaaa gatagtactt atagcttatc cagcacactg 720

acgctcagta aggccgatta tgaaaaacat aaggtgtatg cgtgtgaggt tacccatcaa 780

ggattgtcat cacccgtcac caaatccttt aacagaggag aatgt 825

<210> 91

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 91

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

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

100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 92

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 92

cagggtcaaa gtggacagtg tatctcgccc cgcggctgcc cagacggccc atatgtgatg 60

tatggttctt ccggtggatc cggcggatca ggtgggtctg gcctctcagg tcgttccgac 120

aaccacggcg gctcaggtgg gtctcagaat caggcactgc ggatggccgg atcttctggc 180

acccagatat tgctcacaca gtcaccagtt attctgtccg tatctccagg agaacgggta 240

tctttctctt gtagggcaag ccagtccatc ggaacaaaca tccattggta ccagcagcgg 300

accaatggca gtccacggct tctgatcaag tatgctagtg aaagcattag cgggattcca 360

agccgatttt ctgggtcggg tagtggaacc gacttcaccc tgagcattaa ctctgtcgaa 420

tccgaagata ttgctgacta ttactgtcag cagaacaaca attggccgac tacgtttggc 480

gccggaacca aattagaact taagagaacc gtggccgctc cctctgtctt cattttcccg 540

ccttccgacg aacagctgaa gagcggaact gcctccgtgg tgtgcctgtt gaataacttt 600

tatccaaggg aagcaaaggt gcagtggaaa gtggacaatg ctctgcagtc tggcaatagc 660

caggagtccg tgactgaaca ggacagtaaa gactcaacct actcactgag cagtactctc 720

acattatcca aagccgatta tgaaaagcat aaggtttatg catgcgaggt tacccaccag 780

ggactgagct cccccgtgac caaaagcttc aataggggtg agtgc 825

<210> 93

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 93

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

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

180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 94

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 94

caggggcagt ccggacaatg catcagcccc cgaggctgcc ctgatggccc ctacgtgatg 60

tacgggtcca gcggtggcag cgggggctca ggggggagcg ggcagaatca ggccctgaga 120

atggcgggtg gatccggggg gtccctttct ggcaggtccg ataaccacgg ttctagtgga 180

acacagattt tgctgacaca aagtcccgtc atcctctctg tgtctcccgg tgagcgggtc 240

agtttttcct gccgagcgtc ccagagcatc gggacaaata tccattggta ccagcagaga 300

acgaacggct ctcctagact gctcatcaag tacgcctcgg aaagtatttc cggcattccc 360

tcccgtttca gcggctccgg aagtggtaca gattttaccc tgagtattaa ttccgtcgaa 420

tctgaggaca tagccgacta ctattgccaa cagaataaca attggccaac aacttttggc 480

gccgggacta agctggagct gaaacggacc gtcgcagcac caagtgtttt catcttccca 540

ccaagtgacg agcagctgaa atccggaaca gcgagcgtgg tgtgcctact caataacttc 600

tatccacgcg aagccaaggt gcagtggaaa gtggacaacg ctctgcagtc cggcaatagc 660

caggaaagcg tgacagagca agattctaag gacagtacgt attcactgtc cagtacgctc 720

accttaagca aggctgacta cgaaaaacac aaggtctacg cctgtgaggt cacacatcag 780

ggcctctcca gtccggttac aaaaagtttc aatcgcgggg aatgt 825

<210> 95

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 95

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

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

Gly Glu Cys
275

<210> 96
<211> 825
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 96

caaggccaat ccggtcagtg catcagtccc agaggctgcc ctgacgggcc ctacgtgatg 60
tatggtagct caggggggctc cggcggctcc ggcggaagcg gacttagcgg ccgtagcggc 120
aaccatgggg gttctggagg atcccagaat caggctctgc gcatggctgg aagcagcggt 180
acccagatcc tgctcaccca atcacccgtc atcttgtctg tgagtcctgg cgaaagggtg 240
tcgttctctt gtcgcgcgtc ccagtccatt gggaccaaca ttcattggta ccagcagagg 300

actaacggga gcccccgcct gctgatcaaa tacgccagtg aatctatctc tggaatccca 360
tcacgatttt cagggtccgg tagtgggacc gacttcactt tgagtattaa cagtgtggaa 420
tccgaggaca tagccgacta ttactgtcag cagaacaata actggccaac aacctttggc 480
gccgggacaa agttagagct taagcggact gttgcagccc cctccgtttt tatcttcccg 540
cccagtgatg aacagctgaa aagcggtacc gcctccgtag tgtgccttct caataatttt 600
taccccagag aagctaaagt acagtggaaa gtcgacaacg ccctccagag cggcaacagt 660
caggagtccg tcaccgagca ggattctaaa gactcaacat atagcctttc gtccacccta 720

acactttcaa aagcagacta tgaaaaacat aaggtgtatg cctgcgaggt cacacaccag 780
gggctcagct ctccagttac taagtcattc aaccgcggag agtgt 825

<210> 97
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 97

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

260 265 270

Gly Glu Cys

275

<210> 98

<211> 825

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 98

cagggccaat caggtcagtg cattagcccc cgagggtgtc ccgatgggcc ctacgtaatg 60

tacggatcat cgggcggatc tgggggctcc ggtggctctg gtcagaatca agctctgcgc 120

atggccggag gtagcggtgg aagcctgagc ggccgaagtg gaaaccacgg ctcctctggc 180

actcagattc ttctcacgca gtcgcccgtg atcttgtccg tgagcccagg cgagcgggtg 240

agcttctctt gccgggccag ccaaagtata ggtacaaata ttcactggta ccaacagcga 300

accaacgggt cgcctaggtt gctcataaag tacgcatccg agagtataag cggcatacca 360

tctaggttct caggtagcgg cagcgggacc gattttaccc tcagcattaa ttcggttgaa 420

tctgaagata tcgccgatta ttattgtcag cagaataaca attggcctac tactttcggc 480

gccggaacaa agctggaact taagcgcaca gtggccgctc cttctgtctt tatcttccct 540

ccatctgacg agcaattaaa gagtgggaca gcctcggtgg tgtgtttgct caataacttc 600

tatccaaggg aggcaaaggt gcagtggaag gtcgataacg ctctccagag tgggaattcc 660

caggagtccg tgaccgagca ggattctaaa gatagcacat actcactgtc ttccaccctg 720

accctgtcca aggcagacta cgagaagcac aaagtttacg cctgtgaagt gacacaccag 780

ggcctcagct ctcctgtcac aaagagtttt aatcggggcg agtgt 825

<210> 99

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 99

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser
35 40 45

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu
50 55 60

Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val
65 70 75 80

Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp
85 90 95

Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala
100 105 110

Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
115 120 125

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile
130 135 140

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly
145 150 155 160

Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
180 185 190

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
195 200 205

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
210 215 220

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
225 230 235 240

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
245 250 255

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
260 265 270

Gly Glu Cys
275

<210> 100

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

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

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

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

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 101

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 102

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 102

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 103

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 103

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 104

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 105

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 105

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 106

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 106

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His

1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr

20

<210> 107

<211> 24

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 107

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn

1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 108

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 108

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

<210> 109

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 109

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 110

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 110

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

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

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 111

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 111

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 112

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 113

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 113

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 114

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 115

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 115

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr His Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 117

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 117

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 118

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 119

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 119

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys His Ile Gly Arg Thr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 120

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 121

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 121

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 122

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 123

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 123

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 125

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 125

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 126

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 127

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 127

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 128

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 129

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 129

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 130

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 131

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 132

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 133

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 133

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 134

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 135

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 135

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 136

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 136

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 137

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 137

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 138

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 139

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 139

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 141

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 141

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Asp Pro Glu Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 142

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 142

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

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

<210> 143

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 143

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro His Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 145

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 145

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 146

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

85 90 95

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

100 105

<210> 147

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 147

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 149

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 149

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 150

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 150

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Asp Ala Pro Pro
85 90 95

Gln Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 151

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 152

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 153

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 153

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 154

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

1 5 10 15

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

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

<210> 155

<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 155
Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 156

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Asp Ala Pro Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 157

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 157

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

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

<210> 158
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 159

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 159

Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 160

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 161
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 161
Glu Val Gln Leu Leu 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 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 Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

<210> 162

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 163

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 163

Glu Val His Leu Leu 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 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 Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

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

<210> 164
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (182)..(182)
<223> X is any amino acid
<400> 164
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
85 90 95
Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Xaa Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 165

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 165

Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 166

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 167

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly

1 5

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 168

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr

1 5 10 15

<210> 169

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 169

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met

1 5 10

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 170

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Glu Pro Gly Thr Tyr Val Pro Thr

1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 171

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Gly Gln Ile Trp His Pro Pro

1 5 10 15

<210> 172

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 172

Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys

1 5 10 15

<210> 173

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 173

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gly Ser Ser Ala Ser Gln Ser Gly

1 5 10 15

Gln Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys

20 25 30

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 174

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 175

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

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 176

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 177

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 177

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 178

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 179

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 179

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

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 180

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 180

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 181

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 181

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 182

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 183

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 184

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 185

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 185

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 186

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 186

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 187

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 187

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 188

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 188

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 189

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 189

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 190

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 190

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 191

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 191

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 192

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 192

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 193

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 193

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

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 194

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 194

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

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 195

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5 10 15

Gly

<210> 196

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 196

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is N or P

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is H, V, or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is Y or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X is F, W, T, or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is Y, G, T, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X is T, S, Y, or H

<400> 197

Cys Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 198

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

1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 199

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

1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 200

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Asn Ala Val Ser Gly Leu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 201

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 201

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly
20

<210>

202

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 202

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile
1 5 10 15

Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Asn Gly
20 25

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 203

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Phe Leu Arg Cys Pro Gln Pro
1 5 10 15

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 204

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

1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 205

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Gly Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 206

Ser Cys Ser Leu Trp Thr Ser Gly Ser Cys Leu Pro His Ser Pro

1 5 10 15

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 207

Tyr Cys Leu Gln Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Met Cys Gly Arg

1 5 10 15

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 208

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 209

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 209

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Tyr Leu Arg Cys Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 210

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 211

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Val Gln Gly

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 212

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Arg Gly

1 5 10 15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 213

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Pro Gly

1 5 10 15

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 214

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Ala Pro Trp

1 5 10 15

<210> 215

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 215

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 216

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 217

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 217

Cys Asn Leu Trp Leu His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 218

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 219

Cys Thr Thr Trp Phe Cys Gly Gly Asp Cys Gly Val Met Arg Gly

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 220

Cys Asn Ile Trp Gly Pro Ser Val Asp Cys Gly Ala Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 221

Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Glu Gly

1 5 10 15

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 222

Tyr Cys Leu Asn Leu Pro Arg Tyr Met Gln Asp Met Cys Trp Ala

1 5 10 15

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 223

Tyr Cys Leu Ala Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Asp Cys Ala Arg

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 224

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Ala

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 225

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Ser Ala Phe Trp Asn Asn Arg

1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 226

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Asn Asp Val Ser Tyr Trp Ser Asn Thr

1 5 10 15

<210> 227

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 227

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp

1 5 10

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 228

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Ser Ala

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 229

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 230

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 231

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 232

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 232

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ser

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 233

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Ser Gly Leu

1 5 10 15

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 234

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Gly Ser Tyr Trp Asn Ser Thr

1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 235

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Ser Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ile

1 5 10 15

<210> 236

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 236

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp

1 5 10

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 237

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Thr

1 5 10 15

<210> 238

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 238

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 239

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Val Asp

1 5 10 15

Pro Leu Gln Gly

20

<210> 240

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 240

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Gly

1 5 10 15

Asp Thr Asn Gly

20

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 241

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Glu

1 5 10 15

Asp Ser Asn Gly

20

<210> 242

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 242

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Asp

1 5 10 15

Asn Ile Asp Gly

20

<210> 243

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 243

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 244

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 245

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 245

Gly Gly Pro Ala Leu Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ser Gly

20

<210> 246

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 246

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

1 5 10 15

Gly Trp Met Gly

20

<210> 247

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 247

Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Asn Gly

20

<210> 248

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 248

Gly Lys Ser Glu Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ile Gly

20

<210> 249

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 249

Gly Thr Pro Gly Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Glu Gly

20

<210> 250

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 250

Gly Ala Ser Gln Tyr Cys Asn Leu Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Arg Gly

20

<210> 251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 251

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Trp Val Glu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 252

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 252

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Val Asp

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 253

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 253

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

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 254

Gly Cys Asn Ile Trp Ile Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gly

<210> 255

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 255

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Pro Val Val Phe

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 256

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 256

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Ser Gly Gly Asp Cys Arg Met Phe Met Asn

1 5 10 15

Glu Gly

<210> 257

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 257

Gly Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Val Tyr

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 258

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 258

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Glu Ala

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 259

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 259

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 260

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

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 261

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 261

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 262

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 262

Gly Phe Leu Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 263

Gly Ile Tyr Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Met Gly

<210> 264

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 264

Gly Ile Pro Asp Asn Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg
1 5 10 15

Tyr Gly

<210> 265

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 265

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His
1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys
20

<210> 266

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 266

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His
1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr
20

<210> 267

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 267

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn
1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 268

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 268

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 269

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 269

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 270

Glu Ser Ser Cys Val Trp Asn Tyr Val His Ile Tyr Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 271

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 272

Tyr Arg Thr Cys Ser Trp Asn Tyr Val Gly Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 273

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 274

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 275

Tyr Gly Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 276

Tyr Thr Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 277

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 278

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 279

Trp Ser Asn Cys His Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 280

Asp Arg Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val Arg Ile Ser Tyr Asp Cys

1 5 10 15

<210> 281

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 281

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 282

Ser Arg Ser Cys Ile Trp Asn Tyr Ala His Ile His Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 283

Ser Met Ser Cys Tyr Trp Gln Tyr Glu Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 284

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 285

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 286

Tyr Lys Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 287

Tyr Gly Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys

1 5 10 15

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 288

Phe Ser Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 289

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 290

Tyr Gly Ser Cys Gln Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 291

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 292

Asn Met Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 293

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 293

Phe Gly Pro Cys Thr Trp Asn Tyr Ala Arg Ile Ser Trp Asp Cys

1 5 10 15

<210> 294

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> X is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> X is any amino acid

<400> 294

Xaa Xaa Ser Cys Xaa Trp Xaa Tyr Val His Ile Phe Xaa Asp Cys

1 5 10 15

<210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 295

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 296

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 296

Arg Asp Thr Gly Gly Gln Cys Arg Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 297

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 297

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 298

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 298

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 299

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 299

Asp Gly Gly Pro Ala Gly Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 300

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 300

Ala Val Gly Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 301

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 301

Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys Gly Glu Gly Glu

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 302

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 302

Gly Gly Val Pro Glu Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 303

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 303

Ala Glu Val Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 304

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 304

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 305

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 305

Ser Gly Ala Ser Gly Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 306

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 306

Thr Pro Gly Cys Arg Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys Glu

1 5 10 15

Ala Leu

<210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 307

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 308

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 308

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 309

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 309

Arg Gly Ala Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 310

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 311

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is any amino acid

<400> 311

Xaa Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 312

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 312

Arg Gly Asp Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 313

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 313

Ser Gly Val Gly Arg Asp Arg Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 314

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 314

Trp Ala Gly Gly Asn Asp Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile

1 5 10 15

Pro Asn Thr

<210> 315

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 315

Trp Gly Asp Gly Met Asp Val Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Val Thr

<210> 316

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 316

Ala Gly Ser Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 317

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 317

Glu Ser Arg Ser Gly Tyr Ala Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 318

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 318

Arg Glu Cys Gly Arg Cys Gly Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 319

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 320

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 320

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 321

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp

1 5

<210> 322

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 322

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu

1 5 10

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 323

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 324

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 325

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 325

Ile Glu Gly Arg

1

<210> 326

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 326

Ile Asp Gly Arg

1

<210> 327

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 327

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg

1 5

<210> 328

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 328

Pro Leu Gly Leu Trp Ala

1 5

<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 329

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 330

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala

1 5

<210> 331

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 331

Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 332

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 332

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile

1 5

<210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 333

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 334

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val

1 5

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 335

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg

1 5

<210> 336

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 336

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr

1 5

<210> 337

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 337

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser

1 5

<210> 338

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 338

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile

1 5

<210> 339

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400>

339

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln

1 5

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 340

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser

1 5

<210> 341

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 341

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val

1 5

<210> 342

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 342

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu

1 5

<210> 343

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 343

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr

1 5

<210> 344

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 344

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu

1 5

<210> 345

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 345

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly

1 5

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 346

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln

1 5

<210> 347

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 347

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

100 105 110

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

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr

130 135 140

Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser

<210> 348

<211> 0

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 348

000

<210> 349

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 349

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

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

85 90 95
Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu
100 105 110
Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys
115 120 125
Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr

180 185 190

Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser

195 200 205

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser

245 250 255

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg

260

<210> 350

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 350

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 351

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 351

Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val

1 5

<210> 352

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 352

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe

1 5

<210> 353

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 353

Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu

1 5

<210> 354

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 354

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile

1 5

<210> 355

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 355

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg

1 5

<210> 356

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 356

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr

1 5

<210> 357

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 357

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg

1 5

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 358

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp

1 5

<210> 359

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 359

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala

1 5

<210> 360

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 360

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr

1 5

<210> 361

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 361

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp

1 5

<210> 362

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 362

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly

1 5

<210> 363

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 363

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro

1 5

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 364

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly

1 5

<210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 365

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu

1 5

<210> 366

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 366

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro

1 5

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400>

367

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala

1 5

<210> 368

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 368

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro

1 5

<210> 369

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 369

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser

1 5

<210> 370

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 370

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val

1 5

<210> 371

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 371

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp

1 5

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 372

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys

1 5

<210> 373

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 373

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn

1 5

<210> 374

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 374

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu

1 5

<210> 375

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 375

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly

1 5

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 376

Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His

1 5

<210> 377

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 377

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met

1 5

<210> 378

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 378

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu

1 5

<210> 379

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 379

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met

1 5

<210> 380

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 380

Arg Gly Pro Ala

1

<210> 381

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 381

Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 382

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 382

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 383

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 383

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 384

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 384

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 385

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 385

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 386

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 386

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 387

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 387

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 388

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 388

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 389

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 389

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

1 5 10

<210> 390

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 390

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 391

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 391

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

1 5 10

<210> 392

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 392

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

1 5 10 15

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> chemically synthesized

<400> 393

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 394

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 394

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 395

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 395

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 396

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 396

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210> 397

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 397

Gly Ser Ser Gly

1

<210> 398

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 398

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 399

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 399

Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 400

Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 401

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 401

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 402

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 402

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 403

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 403

Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu

1 5

<210> 404

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 404

Asn Tyr Gly Val His

1 5

<210> 405

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 405

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser

1 5 10 15

<210> 406

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 406

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 407

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 407

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

1 5 10

<210> 408

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 408

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser

1 5

<210> 409

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 409

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr

1 5

<210> 410

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 410

Gln Gly Gln Ser Gly Gln

1 5

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 411

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 412

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 412

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His

1 5

<210> 413

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 413

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 414

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 415

<211> 8

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 415

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro

1 5

<210> 416

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 416

Gly Gln Ser Gly Gln

1 5

<210> 417

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 417

Gln Ser Gly Gln

1

<210> 418

<211> 3

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 418

Ser Gly Gln

1

<210> 419

<211> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 419

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctatctctt ccggactgct gtccggcaga tccgacaatc acggcggagg ctctgacatc 120

cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct gcatctgtag gagacagagt caccatcact 180

tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa 240

gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc 300

agtggcagtg gatctgggac agatttcact ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat 360

tttgcaactt actactgtca acagacggtt gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc 420

aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 480

gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 540

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 600

gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 660

aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 720

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgt 756

<210> 420

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 420

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 421

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 421

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctatctctt ctggcctgct gtctagcggc ggctccggcg gatctctgtc tggcagatct 120

gacaaccacg gcggaggctc cgacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca 180

tctgtaggag acagagtcac catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta 240

aattggtatc agcagaaacc agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc ggcatccagt 300

ttgcaaagtg gggtcccatc aaggttcagt ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc 360

accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt gcaacttact actgtcaaca gacggttgtg 420

gcgcctccgt tattcggcca agggaccaag gtggaaatca aacgtacggt ggctgcacca 480

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 540

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 600

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 660

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 720

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 780

tgt 783

<210> 422

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 422

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
85 90 95
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
115 120 125
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255
Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 423
<211> 780
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220
><223> chemically synthesized
<400> 423
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggctc gagcggagga 60
tctgctgtgg gactgctggc tcctcctggc ggcacatcta cctctggcag atccgccaac 120

cctcggggcg gaggatctga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 180

gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat 240

tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgcggc atccagtttg 300

caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 360

atcagcagtc tgcaacctga agattttgca acttactact gtcaacagac ggttgtggcg 420

cctccgttat tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 424

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 424

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Thr

20 25 30

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val

180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys

260

<210> 425

<211> 780

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 425

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc aggggggctc gagcggcggc 60

tccacatcta cctctggcag atccgccaac cccagaggtg gcggagctgt gggactgctg 120

gctccaccag gcggatctga catccagatg acccagtctc catcctccct gtctgcatct 180

gtaggagaca gagtcaccat cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat 240

tggtatcagc agaaaccagg gaaagcccct aagctcctga tctatgcggc atccagtttg 300

caaagtgggg tcccatcaag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 360

atcagcagtc tgcaacctga agattttgca acttactact gtcaacagac ggttgtggcg 420

cctccgttat tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 480

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 426

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 426

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Ser Asp Ile
35 40 45

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
50 55 60

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala
85 90 95

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe
130 135 140

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

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

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 427
<211> 786
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 427
tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60
tctgtgcata tgcccctggg ctttctgggc cctggcggca catctacctc tggcagatcc 120

gccaaccctc ggggcggagg atctgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180
gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240
ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300
agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360
ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420
gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480
ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 428

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 428

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly

20 25 30

Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 429

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 429

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tccacatcta cctctggcag atccgccaac cccagaggcg gcggagtgca tatgcctctg 120

ggctttctgg gacctggcgg ctctgacatc cagatgaccc agtctccatc ctccctgtct 180

gcatctgtag gagacagagt caccatcact tgccgggcaa gtcagagcat tagcagctat 240

ttaaattggt atcagcagaa accagggaaa gcccctaagc tcctgatcta tgcggcatcc 300

agtttgcaaa gtggggtccc atcaaggttc agtggcagtg gatctgggac agatttcact 360

ctcaccatca gcagtctgca acctgaagat tttgcaactt actactgtca acagacggtt 420

gtggcgcctc cgttattcgg ccaagggacc aaggtggaaa tcaaacgtac ggtggctgca 480

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 540

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 600

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 660

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 720

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 780

gagtgt 786

<210> 430

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 430

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
20 25 30

Gly Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser
35 40 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
50 55 60

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
85 90 95

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
115 120 125

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
130 135 140

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
165 170 175

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

180 185 190

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260

<210> 431

<211> 768

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 431

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc aggggggctc gagcggagga 60

tctgctgtgg gactgctggc tcctcctggt ggcctgtctg gcagatctga taaccacggc 120

ggctccgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 180

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg gtatcagcag 240

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatgcggcat ccagtttgca aagtggggtc 300

ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 360

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagacgg ttgtggcgcc tccgttattc 420

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 480

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 540

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 600

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 660

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 720

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 768

<210> 432

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 432

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
35 40 45

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

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu
85 90 95

Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
100 105 110

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
115 120 125

Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr
130 135 140

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
145 150 155 160

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
165 170 175

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
180 185 190

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 433

<211> 771

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 433

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggaggc 60

tctggcctgt ctggcagatc cgataaccat ggcggcgctg tgggactgct ggctcctcct 120

ggtggatctg acatccagat gacccagtct ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac 180

agagtcacca tcacttgccg ggcaagtcag agcattagca gctatttaaa ttggtatcag 240

cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatgcgg catccagttt gcaaagtggg 300

gtcccatcaa ggttcagtgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagt 360

ctgcaacctg aagattttgc aacttactac tgtcaacaga cggttgtggc gcctccgtta 420

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc 480

ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 540

aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt 600

aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 660

accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 720

catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 771

<210> 434

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 434

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly
20 25 30
Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

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

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

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

245 250 255
Cys

<210> 435

<211> 774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 435

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggcggc 60

tctgtgcata tgcccctggg ctttctggga cctggcggcc tgtctggcag atccgataat 120

cacggcggct ccgacatcca gatgacccag tctccatcct ccctgtctgc atctgtagga 180

gacagagtca ccatcacttg ccgggcaagt cagagcatta gcagctattt aaattggtat 240

cagcagaaac cagggaaagc ccctaagctc ctgatctatg cggcatccag tttgcaaagt 300

ggggtcccat caaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 360

agtctgcaac ctgaagattt tgcaacttac tactgtcaac agacggttgt ggcgcctccg 420

ttattcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 436

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 436

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly

20 25 30

Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

35 40 45

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

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

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

225 230 235 240
Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245 250 255
Glu Cys

<210> 437
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 437

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg

20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
35 40 45

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
50 55 60

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

85 90 95

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
115 120 125

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val
130 135 140

Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 438

<211> 777

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 438

tgcaatattt ggctcgtagg tggtgattgc aggggctggc agggggggctc gagcggaggc 60

tctggcctgt ctggcagatc tgataaccac ggcggcgtgc acatgcccct gggctttctg 120

ggacctggcg gatctgacat ccagatgacc cagtctccat cctccctgtc tgcatctgta 180

ggagacagag tcaccatcac ttgccgggca agtcagagca ttagcagcta tttaaattgg 240

tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag ctcctgatct atgcggcatc cagtttgcaa 300

agtggggtcc catcaaggtt cagtggcagt ggatctggga cagatttcac tctcaccatc 360

agcagtctgc aacctgaaga ttttgcaact tactactgtc aacagacggt tgtggcgcct 420

ccgttattcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 480

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 540

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 600

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 660

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 720

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 777

<210> 439

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 439

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly

20 25 30

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser Asp Ile Gln

35 40 45

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

50 55 60

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 440

<211> 765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 440

tgcatctccc cccgcggttg tcccgacggg ccgtacgtga tgtacggcag ctccggcggc 60

agtgggggta gcggtgggtc cgggctgagt ggccggtccg acaatcacgg gagctcggga 120

acacagattc tgctgacgca atctcccgtg atcctctcgg tctcacccgg cgaacgggtc 180

tcgttcagct gcagagcgtc ccaatcaatc gggaccaata ttcactggta ccagcaaagg 240

actaatgggt ctccccggct gctgataaaa tacgcctccg agtctatctc gggcatccca 300

tcccgattta gtggtagcgg aagcggcact gatttcacct tgtctattaa cagcgtagaa 360

tctgaggaca ttgcagacta ttactgtcag cagaataaca attggcctac aactttcggc 420

gccgggacca aactagagtt aaagcgtact gtggctgccc ccagcgtttt tatttttccg 480

cccagcgacg aacagctgaa gtcaggcaca gcctctgtgg tgtgtctcct gaataacttc 540

taccccagag aggccaaagt tcagtggaaa gtggacaatg ccttgcagtc cggaaacagt 600

caagagtccg tgaccgagca ggacagtaag gatagcacgt atagcctctc tagtacttta 660

acactgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg catgcgaagt gacccatcag 720

gggctttcct cccccgtcac caagtctttc aatcgcgggg agtgt 765

<210> 441

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 441

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 442

<211> 765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 442

tgtatttccc ctagaggttg ccctgacggg ccgtatgtca tgtacggtag ttctggcggt 60

agtggcggat ctggcggcag tgggctgagc ggacgtagcg ggaatcacgg ctcatccggg 120

acgcagatac tgctgaccca gtcccccgtg atcctgtccg tgtcaccggg cgaaagggtc 180

agtttctctt gccgagcatc acagtccata ggtacgaata tccattggta ccagcagcgg 240

accaatggga gcccaagact gctcattaag tacgcatctg agagtatctc aggcattcca 300

agcaggtttt ccggcagtgg gagcggcact gacttcaccc tcagcattaa cagcgtggaa 360

agcgaagaca ttgcagatta ctactgccaa cagaacaata actggcctac tacattcggg 420

gcaggaacta agttggagct caaacgtacc gtcgctgctc ctagcgtatt tattttccct 480

cctagcgatg aacagttgaa atctggtacc gctagtgttg tgtgcttact gaacaacttt 540

tatccccggg aggccaaggt acaatggaag gtggacaatg ccctccaatc agggaacagc 600

caggagtctg ttaccgagca ggactccaag gacagcacct acagcctgag ctctaccctt 660

acattgagca aggctgatta tgagaagcat aaggtctacg cttgtgaggt gacccatcag 720

gggctcagca gcccggtgac aaaaagcttt aaccgggggg aatgc 765

<210> 443

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 443

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

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

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

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 444
<211> 765
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 444
tgtattagcc ccaggggtg ccccgacggg ccttacgtga tgtatggcag ctccggtggc 60

agcggaggct ctggcgggag tgggatcagt tccggcctgc tgagctccgg gtcaagcggg 120
acccagatct tgctcaccca atcaccagtg atcctaagcg tgagccctgg cgaacgggtc 180
agcttctctt gccgggcatc tcagagtatt ggcactaaca tacactggta ccagcagcga 240
accaatgggt ccccccgcct tctaatcaaa tatgctagcg aatccatttc aggaattcct 300
agccgattta gcggcagcgg atcaggcact gacttcactc tgtcaatcaa ctcagttgaa 360

agcgaggaca ttgcagacta ctattgccag cagaataata attggcccac tacatttgga 420

gctggaacaa aattggagct taagaggaca gtggctgcgc ctagtgtatt tatctttccc 480

ccctctgacg aacagttgaa atcgggaacc gcatccgtcg tctgtttact gaacaacttc 540

tatcccagag aggccaaagt gcagtggaaa gtggataatg ctttgcagtc tggcaacagc 600

caggaaagcg tgacggagca ggactcaaag gatagtacat actccctgtc ctccaccctg 660

actctgagta aggccgacta cgagaagcac aaggtctacg cctgcgaagt gacgcaccaa 720

gggctatcga gcccggtcac caagtctttc aatcgtggag aatgc 765

<210> 445

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 445

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Leu Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser

35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys

50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr

115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys

130 135 140

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

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

<210> 446

<211> 765

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 446

tgcatcagcc ctaggggctg cccagacggc ccatatgtga tgtacggtag ctctgggggc 60
tcaggaggca gcgggggaag cggacaaaac caggccttac gaatggctgg cagctctggc 120
acccagatat tgctgacgca gagtccagtt atccttagtg tcagccctgg tgaacgggtt 180
tcatttagtt gccgtgcctc ccagtctatt ggaacgaaca ttcattggta ccagcaaagg 240
accaacggtt cacccaggtt gcttatcaag tatgcttcag agtcaatctc cgggattccc 300
tcaaggtttt caggctctgg ctcaggtacc gattttacgc tgagcatcaa ctccgtggag 360
agtgaggaca ttgctgatta ttactgtcag cagaataaca attggccgac aactttcggc 420

gccggcacaa agctggaact taagcgtact gtggctgcgc catctgtctt catttttccg 480
ccctcggacg agcagttgaa gtcagggacc gcctctgtcg tgtgccttct caataacttc 540
tatcccagag aggctaaagt ccagtggaaa gttgataatg cacttcagag cgggaatagc 600
caggagagcg tgacggaaca ggactctaag gactccacct attctctctc atccaccctt 660
actctctcta aagccgacta cgaaaagcat aaggtttatg cttgcgaagt cactcatcaa 720

gggctatcta gtccggtcac taaaagcttc aacagaggtg aatgt 765

<210> 447

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 447

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250 255

<210> 448

<211> 780

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 448

tgtatcagcc cccgtggctg tccagacggt ccttacgtta tgtatggatc tagcgggggc 60

tctggagggt ctggcggctc tggaatctct agtggacttc tctccggaag aagcgataat 120

catggatcca gcgggacaca aatcctgttg acacagtccc cagtgatcct gtcagtctcg 180

cccggagaaa gggtgtcttt ctcttgtagg gctagtcagt ctatcggaac taacatccat 240

tggtaccagc agcggacaaa tgggagcccg aggcttctga tcaagtatgc ttcagagagt 300

ataagcggca tcccctcaag atttagtggc agcgggtccg ggacagattt caccttgtca 360

atcaattctg tcgaatccga agacattgca gactactatt gccagcaaaa caacaactgg 420

cccaccactt tcggtgctgg aaccaaactc gagctgaaac gcactgtggc agctccttca 480

gtgttcatct tcccacctag cgacgagcag ttgaaatcgg ggacagcctc agtggtgtgt 540

ctactgaaca acttttaccc ccgggaagcc aaagtgcagt ggaaggtcga caatgcgctg 600

caatcaggga acagtcagga gtcagttaca gagcaggact ctaaggacag tacatattct 660

ttgagttcca ccttgacatt aagcaaggca gactacgaga aacacaaggt gtacgcatgt 720

gaagttacac accagggcct ttcctcccca gttacgaaaa gcttcaacag aggcgaatgc 780

<210> 449

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 449

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys

260

<210> 450

<211> 780

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 450

tgcatatcgc ccagaggatg tcctgacgga ccctacgtga tgtacgggag ttctgggggg 60

agtggaggct ctggcgggtc agggattagt tccggcctct tgtctggacg ctccggaaat 120

cacggatcat ctgggaccca gatcctcctg acccagtctc ccgtcattct gtctgtttct 180

ccaggcgagc gggtttcatt tagctgtagg gccagtcaga gcattggcac caacatccat 240

tggtaccagc agagaactaa tggcagtccc agactgctca ttaaatatgc aagcgaatca 300

atttccggga ttccttctcg cttctcggga tctggatctg gcaccgactt cacgctgtcc 360

atcaacagcg tggagagtga ggacatcgcc gattactact gccagcagaa caacaactgg 420

ccaacaactt ttggcgccgg gaccaagctt gagttaaaga gaaccgtagc tgcaccctct 480

gttttcattt tcccaccctc agacgagcag cttaagtcag gaactgccag tgtggtgtgc 540

ctgctgaaca acttctaccc gagagaggct aaagtccagt ggaaggtaga caatgccctt 600

cagtctggca actctcagga gagtgtcaca gagcaggatt ctaaggactc cacgtacagt 660

ctgagttcca ccctcaccct cagtaaggca gactacgaga agcacaaagt ctacgcatgt 720

gaggttactc accaggggct cagctctccc gtgacgaagt catttaacag aggtgagtgc 780

<210> 451

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 451

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr

85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val

180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys

260

<210> 452

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 452

tgcatttctc cgagaggctg ccctgacggc ccatacgtaa tgtacggatc atccggtggc 60

agtggagggt ccgggggatc cggtctaagc ggcagaagtg ataatcatgg aggctctggc 120

gggagcatca gctccggatt gctttccagc ggaagttctg gcactcaaat tctgctgaca 180

caaagccctg tgatcttgtc agtctcacct ggcgagcggg tgagcttttc atgccgggct 240

tcccagagca tcggtacaaa tattcactgg tatcagcaga gaaccaatgg cagtccgcgg 300

ttgctgatta agtatgcgag cgagagcata tcaggcatac caagcagatt tagcgggagt 360

ggctctggga ccgattttac actcagtata aattcagtgg agagcgagga tatagccgac 420

tactactgcc agcaaaacaa taactggccc accaccttcg gcgcagggac caagcttgaa 480

ctgaagcgta cagttgccgc cccaagcgta tttattttcc ctccaagcga cgaacagctg 540

aaaagcggta ccgcaagcgt tgtgtgcctg ctgaataact tttacccaag ggaagctaag 600

gtgcagtgga aggttgacaa tgcgctgcag tcaggcaact cccaggaatc ggtaacagag 660

caggactcca aggattcaac ttatagtctt agtagtaccc ttactctttc caaagctgat 720

tatgaaaaac acaaagtgta tgcatgcgag gtgacccacc aaggactgtc atctcctgtc 780

accaagtcct tcaaccgggg agagtgt 807

<210> 453

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 453

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
35 40 45

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

50 55 60

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

115 120 125

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

180 185 190

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

245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 454

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 454

tgcattagtc ctcgcggttg ccctgatgga ccatacgtaa tgtatggaag ctctggtgga 60

tccgggggct ctggcggatc aggaatctcc agcgggctgc tctcatcagg tggcagcggg 120

ggctcattaa gcggccgaag tgacaatcac ggctcgtccg gtacacagat tctgctcact 180

cagtcacccg ttatactgtc tgtgtcgcct ggagagcgtg tcagcttttc atgtagagcc 240

tcgcagtcaa taggcacgaa tatacactgg taccagcaga gaactaatgg aagcccaagg 300

ttgctcatca aatacgcatc tgagtcgatt agcggcattc cgtccaggtt tagtggcagt 360

ggaagcggca ccgatttcac tttgtctatt aactctgtgg aaagcgagga catcgccgat 420

tattattgtc agcagaataa caattggccc accaccttcg gtgccggtac taagctggag 480

ctgaaacgta cagttgccgc tccctctgtg tttattttcc ctccctcgga tgagcaactc 540

aaatcaggga cagcgagtgt cgtatgtctc ctgaacaatt tttacccacg tgaagctaaa 600

gttcagtgga aggtggacaa cgctctgcag tccggcaaca gtcaggaaag cgtaactgaa 660

caggactcaa aggatagcac ttactccttg agcagcactc tcactctttc caaggctgat 720

tatgagaagc acaaggtgta cgcgtgtgaa gtcacccatc agggactgtc aagtccggtg 780

actaaatcat ttaacagggg cgaatgc 807

<210> 455

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 455

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp
35 40 45

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

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95
Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110
Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125
Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

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

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

<210> 456

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 456

tgtatttccc ctcgcggatg tcccgacggt ccatacgtaa tgtatgggtc aagcggggga 60

tcaggaggaa gtggaggctc cggactcagc ggtcgctccg gcaatcacgg ggggtctggc 120

ggatcaataa gttcgggcct cctgagctcc ggttcatctg gcactcagat cctgctcacg 180

cagtcgccgg taatactgag tgtctcacca ggcgagcgtg tcagcttcag ctgtcgcgcc 240

tcacagtcaa tcggcacaaa tatccattgg taccagcaaa ggaccaatgg cagccctagg 300

ctgctgataa aatacgcatc cgagtcaatt tcagggattc catcgagatt ctcgggcagc 360

ggaagtggga ccgactttac tctctccatc aacagcgtcg agtcggagga catcgcggac 420

tactactgcc agcagaataa caattggcca acaacattcg gcgcaggaac aaagctagag 480

ctcaagagga cagtggctgc acccagtgta ttcatcttcc cacctagcga cgagcaactg 540

aagagcggga cggcttccgt cgtttgtcta ttaaataatt tctatccccg tgaggctaaa 600

gttcagtgga aggttgataa tgcgttgcag tccggcaact cccaggaatc cgtcacagag 660

caggattcta aggattcaac ctatagctta agctctacac ttacgctttc taaagccgat 720

tatgaaaaac acaaggtgta cgcttgtgag gttacccacc agggcctgag cagccccgtg 780

accaagtcgt tcaaccgggg cgagtgt 807

<210> 457

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 457

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu
35 40 45

Ser Ser Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 458

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 458

tgtatctcac ctcgcggctg ccccgacggc ccttacgtca tgtacggctc ctcgggtggg 60

tccgggggaa gtggcgggtc tggcattagt tcagggctct tatcttccgg cggaagcggg 120

ggatctcttt ccgggcggag tggcaatcac ggcagtagcg gaactcagat cctactcact 180

cagtcaccag tgatcctgtc tgtcagtcca ggggagagag tgtctttcag ttgtagagct 240

tcccagtcta ttgggacaaa cattcactgg tatcaacagc gaactaatgg atcgccaaga 300

ctcctgatta aatatgcttc tgagagcatc tctggaattc catcaagatt ctcagggagt 360

ggtagcggca ccgattttac gttatcgatc aattccgttg agagcgaaga tatcgcggac 420

tattactgtc agcagaacaa taactggcct acaacgttcg gggcagggac gaaattggag 480

ctgaagcgga ccgtcgccgc gccaagcgtg ttcatcttcc cccctagcga cgagcaattg 540

aaaagcggca ccgcaagtgt ggtttgcctg ctgaacaact tttatcctcg cgaggcgaaa 600

gtgcagtgga aagtcgacaa tgcactccag tcagggaaca gccaagagtc cgttactgaa 660

caagactcta aagatagtac ttatagctta tccagcacac tgacgctcag taaggccgat 720

tatgaaaaac ataaggtgta tgcgtgtgag gttacccatc aaggattgtc atcacccgtc 780

accaaatcct ttaacagagg agaatgt 807

<210> 459

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 459

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Leu Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 460

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 460

tgtatctcgc cccgcggctg cccagacggc ccatatgtga tgtatggttc ttccggtgga 60

tccggcggat caggtgggtc tggcctctca ggtcgttccg acaaccacgg cggctcaggt 120

gggtctcaga atcaggcact gcggatggcc ggatcttctg gcacccagat attgctcaca 180

cagtcaccag ttattctgtc cgtatctcca ggagaacggg tatctttctc ttgtagggca 240

agccagtcca tcggaacaaa catccattgg taccagcagc ggaccaatgg cagtccacgg 300

cttctgatca agtatgctag tgaaagcatt agcgggattc caagccgatt ttctgggtcg 360

ggtagtggaa ccgacttcac cctgagcatt aactctgtcg aatccgaaga tattgctgac 420

tattactgtc agcagaacaa caattggccg actacgtttg gcgccggaac caaattagaa 480

cttaagagaa ccgtggccgc tccctctgtc ttcattttcc cgccttccga cgaacagctg 540

aagagcggaa ctgcctccgt ggtgtgcctg ttgaataact tttatccaag ggaagcaaag 600

gtgcagtgga aagtggacaa tgctctgcag tctggcaata gccaggagtc cgtgactgaa 660

caggacagta aagactcaac ctactcactg agcagtactc tcacattatc caaagccgat 720

tatgaaaagc ataaggttta tgcatgcgag gttacccacc agggactgag ctcccccgtg 780

accaaaagct tcaatagggg tgagtgc 807

<210> 461

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 461

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Asp Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn Gln Ala Leu Arg
35 40 45

Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

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

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
225 230 235 240
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
245 250 255
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 462
<211> 807
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 462
tgcatcagcc cccgaggctg ccctgatggc ccctacgtga tgtacgggtc cagcggtggc 60

agcgggggct caggggggag cgggcagaat caggccctga gaatggcggg tggatccggg 120
gggtcccttt ctggcaggtc cgataaccac ggttctagtg gaacacagat tttgctgaca 180
caaagtcccg tcatcctctc tgtgtctccc ggtgagcggg tcagtttttc ctgccgagcg 240
tcccagagca tcgggacaaa tatccattgg taccagcaga gaacgaacgg ctctcctaga 300
ctgctcatca agtacgcctc ggaaagtatt tccggcattc cctcccgttt cagcggctcc 360
ggaagtggta cagattttac cctgagtatt aattccgtcg aatctgagga catagccgac 420
tactattgcc aacagaataa caattggcca acaacttttg gcgccgggac taagctggag 480

ctgaaacgga ccgtcgcagc accaagtgtt ttcatcttcc caccaagtga cgagcagctg 540

aaatccggaa cagcgagcgt ggtgtgccta ctcaataact tctatccacg cgaagccaag 600

gtgcagtgga aagtggacaa cgctctgcag tccggcaata gccaggaaag cgtgacagag 660

caagattcta aggacagtac gtattcactg tccagtacgc tcaccttaag caaggctgac 720

tacgaaaaac acaaggtcta cgcctgtgag gtcacacatc agggcctctc cagtccggtt 780

acaaaaagtt tcaatcgcgg ggaatgt 807

<210> 463

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 463

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala

20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 464

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 464

tgcatcagtc ccagaggctg ccctgacggg ccctacgtga tgtatggtag ctcaggggggc 60

tccggcggct ccggcggaag cggacttagc ggccgtagcg gcaaccatgg gggttctgga 120

ggatcccaga atcaggctct gcgcatggct ggaagcagcg gtacccagat cctgctcacc 180

caatcacccg tcatcttgtc tgtgagtcct ggcgaaaggg tgtcgttctc ttgtcgcgcg 240

tcccagtcca ttgggaccaa cattcattgg taccagcaga ggactaacgg gagcccccgc 300

ctgctgatca aatacgccag tgaatctatc tctggaatcc catcacgatt ttcagggtcc 360

ggtagtggga ccgacttcac tttgagtatt aacagtgtgg aatccgagga catagccgac 420

tattactgtc agcagaacaa taactggcca acaacctttg gcgccgggac aaagttagag 480

cttaagcgga ctgttgcagc cccctccgtt tttatcttcc cgcccagtga tgaacagctg 540

aaaagcggta ccgcctccgt agtgtgcctt ctcaataatt tttaccccag agaagctaaa 600

gtacagtgga aagtcgacaa cgccctccag agcggcaaca gtcaggagtc cgtcaccgag 660

caggattcta aagactcaac atatagcctt tcgtccaccc taacactttc aaaagcagac 720

tatgaaaaac ataaggtgta tgcctgcgag gtcacacacc aggggctcag ctctccagtt 780

actaagtcat tcaaccgcgg agagtgt 807

<210> 465

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 465

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Gly Asn His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Asn Gln Ala Leu Arg
35 40 45

Met Ala Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val
50 55 60

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

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

<210> 466

<211> 807
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 466

tgcattagcc cccgagggtg tcccgatggg ccctacgtaa tgtacggatc atcgggcgga 60
tctgggggct ccggtggctc tggtcagaat caagctctgc gcatggccgg aggtagcggt 120
ggaagcctga gcggccgaag tggaaaccac ggctcctctg gcactcagat tcttctcacg 180
cagtcgcccg tgatcttgtc cgtgagccca ggcgagcggg tgagcttctc ttgccgggcc 240
agccaaagta taggtacaaa tattcactgg taccaacagc gaaccaacgg gtcgcctagg 300
ttgctcataa agtacgcatc cgagagtata agcggcatac catctaggtt ctcaggtagc 360

ggcagcggga ccgattttac cctcagcatt aattcggttg aatctgaaga tatcgccgat 420
tattattgtc agcagaataa caattggcct actactttcg gcgccggaac aaagctggaa 480
cttaagcgca cagtggccgc tccttctgtc tttatcttcc ctccatctga cgagcaatta 540
aagagtggga cagcctcggt ggtgtgtttg ctcaataact tctatccaag ggaggcaaag 600
gtgcagtgga aggtcgataa cgctctccag agtgggaatt cccaggagtc cgtgaccgag 660
caggattcta aagatagcac atactcactg tcttccaccc tgaccctgtc caaggcagac 720
tacgagaagc acaaagttta cgcctgtgaa gtgacacacc agggcctcag ctctcctgtc 780

acaaagagtt ttaatcgggg cgagtgt 807

<210> 467

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 467

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gln Asn Gln Ala
20 25 30

Leu Arg Met Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly
35 40 45

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

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn
85 90 95

Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly
100 105 110

Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
145 150 155 160

Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
165 170 175

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

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

245 250 255

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 468

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 468

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5

<210> 469

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 469

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10 15

<210> 470

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 470

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5 10 15

Arg Gly

<210> 471

<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 471

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 472
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 472

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

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

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

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
130 135 140
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala

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

210 215 220
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
225 230 235 240
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
245 250 255
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 473
<211> 268
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 473
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly

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

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

65 70 75 80

Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser

115 120 125

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

130 135 140

Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 474

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 474

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser Ser
35 40 45

Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser
50 55 60

Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly
65 70 75 80

Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu
85 90 95

Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val
115 120 125

Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp
130 135 140

Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val
145 150 155 160

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
165 170 175

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
180 185 190

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
195 200 205

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
210 215 220

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
225 230 235 240

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
245 250 255

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 475

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 475

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

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn
35 40 45

Pro Arg Gly Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
50 55 60

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
65 70 75 80

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr

85 90 95

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
100 105 110

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
115 120 125

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
165 170 175

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
180 185 190
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
195 200 205
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

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

<210> 476
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized
<400> 476
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15
Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu
20 25 30
Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
35 40 45
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

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

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg

245 250 255

Gly Glu Cys

<210> 477

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 477

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala

20 25 30

Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

225 230 235 240

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 478

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 478

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys
1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu
20 25 30

Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp
35 40 45

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
65 70 75 80

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
85 90 95

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
115 120 125

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu
130 135 140

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 479

<211> 255

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 479

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg
20 25 30

Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
35 40 45

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

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
65 70 75 80

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
85 90 95

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
115 120 125

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

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 480
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 480
Ile Ser Ser Gly Leu

1 5

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 481
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser
1 5

<210> 482
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 482
Ile Ser Ser Gly Leu Leu

1 5

<210> 483

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 483

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His

1 5 10

<210> 484

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 484

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His

1 5 10

<210> 485

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 485

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His

1 5 10

<210> 486

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 486

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His

1 5 10

<210> 487

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 487

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His

1 5 10

<210> 488

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> chemically synthesized

<400> 488

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro

1 5 10

<210> 489

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 489

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5 10

<210> 490

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 490

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile

1 5 10

<210> 491

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 491

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacgatcac 39

<210> 492

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 492

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacatacac 39

<210> 493

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> chemically synthesized

<400> 493

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gaccaacac 39

<210> 494

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 494

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacactcac 39

<210> 495

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 495

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gactatcac 39

<210

> 496

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 496

attagctcag gccttcttag cggccgcagc gacaatccc 39

<210> 497

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 497

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gctaatccc 39

<210> 498

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 498

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gctaatata 39

<210> 499

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 499

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile

35 40 45

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

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

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

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 500

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 500

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

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

210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 501
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 501

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

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

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95
Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125
Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

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

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220
Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 502
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 502
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45
Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

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

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

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

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 503
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 503
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

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

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

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

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys

260

<210> 504

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 504

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

245 250 255

Arg Gly Glu Cys

260

<210> 505

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 505

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His

65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr

85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

100 105 110

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

115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe

130 135 140

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

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220
Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260

<210> 506
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 506
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45
Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60

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

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

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

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 507
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 507

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

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

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

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
```

245 250

<210> 508

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 508

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

35 40 45

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

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

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

165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 509

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 509

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

Gln His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 510
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 510
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

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

85 90 95

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

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

210 215 220
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 511
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 511
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30
Tyr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
50 55 60
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
65 70 75 80

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125
Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

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

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 512
<211> 252
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 512

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 513

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 513

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala
20 25 30

Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
35 40 45

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

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
100 105 110

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125

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

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

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

<210> 514

<

211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 514

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

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

115 120 125
Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 515

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 515

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asp His

<210> 516

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 516

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Ile His

<210> 517

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 517

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Gln His

<210> 518

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 518

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Thr His

<210> 519

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 519

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Tyr His

<210> 520

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 520

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn Pro

<210> 521

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 521

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala

1 5 10 15

Asn Pro

<210> 522

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 522

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala

1 5 10 15

Asn Ile

<210> 523

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 523

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacga tcac 54

<210> 524

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 524

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacat acac 54

<210> 525

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 525

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacca acac 54

<210> 526

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 526

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacac tcac 54

<210> 527

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 527

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacta tcac 54

<210> 528

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 528

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacaa tccc 54

<210> 529

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 529

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgctaa tccc 54

<210> 530

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 530

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgctaa tata 54

<210> 531

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 531

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr

145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 532

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 532

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu

20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr

145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 533

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 533

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

180 185 190

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 534
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 534
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30
Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Ser

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

100 105 110

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

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

225 230 235 240
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 535
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 535
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30
Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60
Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125
Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

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

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

<210> 536
<211> 265
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 536

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Ser
35 40 45

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

50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

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

115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 537

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 537

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu

20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Ser

35 40 45

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

50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr

145 150 155 160

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

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
225 230 235 240
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 538
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 538
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

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

65 70 75 80
Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

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

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

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

<210> 539
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 539
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

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

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

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

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255
Cys

<210> 540

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 540

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Ile His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

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

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
195 200 205

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

210 215 220

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

<210> 541
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 541
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

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

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125
Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

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

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220
Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240
His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255
Cys

<210> 542
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 542
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30
Ser Gly Arg Ser Asp Thr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

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

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

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

Cys

<210> 543
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 543
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30
Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

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

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

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

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255
Cys

<210> 544

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 544

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45

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

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln
65 70 75 80

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser
85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
115 120 125

Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly
130 135 140

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
145 150 155 160

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
165 170 175

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu

245 250 255

Cys

<210> 545

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 545

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu

20 25 30

Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

35 40 45

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

50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

100 105 110

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
210 215 220
Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
225 230 235 240
His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
245 250 255
Cys

<210> 546
<211> 257
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized

<400> 546
Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu
20 25 30
Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
35 40 45
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
50 55 60

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

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

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

Cys

<210> 547
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> chemically synthesized
<400> 547

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His

1 5

<210> 548

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 548

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His

1 5

<210> 549

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 549

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His

1 5

<210> 550

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 550

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His

1 5

<210> 551

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 551

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His

1 5

<210> 552

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400>

552

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro

1 5

<210> 553

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 553

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 554

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 554

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile

1 5

<210> 555

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 555

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile

1 5 10

<210> 556

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 556

atatcgagtg gattgctgtc tggcagatct gacaatata 39

<210> 557

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 557

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Asn Ile

<210> 558

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 558

gctgtgggac tgctggctcc tcctggtggc ctgtctggca gatctgacaa tata 54

<210> 559

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 559

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95
Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125
Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

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

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220
Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240
Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255
Arg Gly Glu Cys
260
<210> 560
<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 560

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Gly Leu
20 25 30

Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile Gly Ser
35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val
50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg
85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser
115 120 125

Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn
130 135 140

Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
145 150 155 160

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
165 170 175

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
180 185 190

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

260 265

<210> 561

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 561

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp

20 25 30

Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Val Ala Pro Pro Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

245 250

<210> 562

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> chemically synthesized

<400> 562

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly Gly

1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu

20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

35 40 45

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

50 55 60

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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