



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년04월11일

(11) 등록번호 10-1721904

(24) 등록일자 2017년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 19/00 (2006.01) *A61K 39/02* (2006.01)
A61K 39/40 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7006990
(22) 출원일자(국제) 2009년08월28일
심사청구일자 2014년08월07일
(85) 번역문제출일자 2011년03월25일
(65) 공개번호 10-2011-0061586
(43) 공개일자 2011년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2009/001112
(87) 국제공개번호 WO 2010/022463
국제공개일자 2010년03월04일
(30) 우선권주장
2008904476 2008년08월29일 오스트레일리아(AU)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Flazer TL, et al., Vaccine 24:pp. 6542-6554
(2006. 6.23.)*
KR1020010020417 A*
US20040005276 A1
WO2001047961 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오릴 헬스 오스트레일리아 퍼티와이 엘티디
호주, 빅토리아 3053, 칼튼, 720 스완스톤
스트리트, 레벨 6, 멜버른 덴탈 스쿨, 덴티스트리
앤드 헬스 싸이언스, 패컬티 오브 메디신
(72) 발명자
레이놀즈, 에릭 찰스
호주, 빅토리아 3053, 멜번, 스완스톤 스트리트 720
오브라이언 심슨, 네일 마틴
호주, 빅토리아 3010, 멜번, 스완스톤 스트리트 720
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **P. 진지발리스 감염의 예방, 치료 및 진단**

(57) 요약

본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis) 관련 증상 및 질환의 예방 및 치료를 위한 세포성 및 체액성 반응의 생성 및 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

크로스, 키이스, 제이.

호주, 빅토리아 3010, 멜번, 스완스턴 스트리트
씨/-720

슬레이크스키, 나다

호주, 빅토리아 3010, 멜번, 스완스턴 스트리트
씨/-720

(30) 우선권주장

2008905483 2008년10월23일 오스트레일리아(AU)

2009903052 2009년06월30일 오스트레일리아(AU)

61/151,132 2009년02월09일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 첫 번째 펩티드를 포함하고, P. 진지발리스 (*P. gingivalis*)에 대한 면역 반응 유도용 융합 단백질:

(A) 상기 첫 번째 펩티드는 서열번호: 1 및 27 내지 30의 어느 하나로 나타낸 아미노산 서열로 구성된 군으로부터 선택된 P. 진지발리스 트립신 유사 영역으로 구성되는 아미노산 서열; 및

(B) 상기 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드는 서열번호: 36 또는 37의 어느 하나인 P. 진지발리스의 어드헤신 (adhesin) 부위로 구성되는 아미노산 서열.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 첫 번째 펩티드가 서열번호 27 내지 30으로 구성된 군으로부터 선택된 서열로 구성되고, 상기 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드가 서열번호 36 또는 37의 어느 하나로 구성된 서열로 구성된 융합 단백질.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 첫 번째 펩티드는 서열번호 28로 구성되고, 상기 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드는 서열번호 37로 구성되는 융합 단백질.

청구항 11

삭제

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 첫 번째 펩티드가 서열번호 27로 구성되고, 상기 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드는 서열번호 36으로 구성되는 융합 단백질.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 첫번째 펩티드의 C-말단 잔기는 상기 두번째 펩티드 또는 폴리펩티드의 (a) N-말단 잔기 또는 (b) C-말단 잔기 중 어느 하나에 직접적 또는 링커를 통해 공유결합으로 연결되고, 상기 링커는 (i) 아미노산 15개 길이까지 길거나 또는 (ii) 아미노산 5개 길이보다 짧은 것인 융합 단백질.

청구항 41

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 첫번째 펩티드의 N-말단 잔기는 상기 두번째 펩티드 또는 폴리펩티드의 (a) N-말단 잔기 또는 (b) C-말단 잔기 중 어느 하나에 직접적 또는 링커를 통해

공유결합으로 연결되고, 상기 링커는 (i) 아미노산 15개 길이까지 길거나 또는 (ii) 아미노산 5개 길이보다 짧은 것인 융합 단백질.

청구항 42

삭제

청구항 43

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는 P. 진지발리스에 의한 만성 치주염(chronic periodontitis)을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 44

제 43항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 보조제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 P. 진지발리스에 의한 만성 치주염(chronic periodontitis)을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 45

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에 있는 P. 진지발리스(*P. gingivalis*)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화의 예방 또는 감소용인 것을 특징으로 하는 만성 치주염(chronic periodontitis)을 예방 또는 치료하기 위한 융합 단백질.

청구항 46

삭제

청구항 47

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질에 대해 발생한 항체.

청구항 48

제 47항에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체인 것을 특징으로 하는 항체.

청구항 49

제 47항에 있어서, 상기 항체는 P. 진지발리스(*P. gingivalis*)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화의 예방 또는 감소용인 것인 항체.

청구항 50

삭제

청구항 51

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 52

제 51항에 있어서, 상기 서열은 적어도 하나의 조절 요소(regulatory element)에 작동 가능하게(operably) 연결된 것을 특징으로 하는 핵산 분자.

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

개체로부터 분리된 생체 외(*ex vivo*) 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(*P. gingivalis*) 항체 검출을 위한 제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 사용하는 단계를 포함하는 상기 개체 내 만성 치주염(chronic periodontitis)의 진단 또는 모니터링의 정보를 제공하기 위한 방법.

청구항 59

제 1항, 제 2항, 제 10항 및 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질은 개체로부터 분리된 생체 외 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(*P. gingivalis*) 항체 검출을 위한 것인 융합 단백질.

청구항 60

개체로부터 분리된 생체 외 생물학적 시료에서 P. 진지발리스(*P. gingivalis*)의 존재 검출을 위한 제 47항에 따른 항체를 사용하는 단계를 포함하는, 상기 개체 내 만성 치주염(chronic periodontitis)의 진단 또는 모니터링의 정보를 제공하기 위한 방법.

청구항 61

제 47항에 있어서, 상기 항체는 개체로부터 분리된 생체 외 생물학적 시료에서 P. 진지발리스(*P. gingivalis*)의 존재 검출을 위한 것인 항체.

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis) 관련 증상 및 질환의 예방 및 치료를 위해 세포성 및 체액성 반응을 일으키는 펩티드 및 키메라 또는 융합 단백질 및 이러한 단백질의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 만성 치주염은 치조골의 재흡수를 위해 유도되는 치아의 지지 조직에 대한 염증성 질환으로, 최후에는 치아 손실을 일으킨다. 상기 질환은 모든 사회에서 주요 공중 보건 문제이고, 심각한 형태는 5-6%에 미치는 성인 인구의 15 % 이상에 영향을 미칠 것으로 추정된다.
- [0003] 만성 치주염의 발전 및 진행은 치은연하치태의 특이적인 그람-음성 박테리아와 관련된다. 치은연하치태 내 포피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*)의 존재는 질환과 강하게 관련되어 있다.
- [0004] 치주염 환자의 치료(스케일링 및 치근활택술) 후 치은연하치태 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)의 잔류가 진행형 치조골 손실과 현저히 연관되어 있음이 보고되었다. 게다가 치은연하치태 내 P. 진지발리스(P. gingivalis) 세포 수의 증가는 부착 손실, 치주낭 깊이 및 탐침 출혈에 의해 측정되는 질환 악화와 상관관계를 보인다.
- [0005] P. 진지발리스(P. gingivalis)의 경구 감염은 마우스 랫트 및 비-인간 영장류에서 치주골 손실을 유도하는 것으로 나타났다. 게다가, 치주질환 및 P. 진지발리스 감염과 심혈관 질환 및 일부 암들의 연관성이 증가하고 있다.
- [0006] LPS, 섬모, 혈구응집소, 용혈소 및 “P 진지발리스(P. gingivalis) 트립신-유사 효소들)” 이라고 알려진 세포외 가수분해 효소(특히, Arg-X 및 Lys-X 특이적 단백질분해효소)를 포함하는 수많은 발병성 요인들이 P. 진지발리스(P. gingivalis)의 병원성에 기여하는 것으로 보고되어지고 있다.
- [0007] 공중보건 문제의 중대성은 항혈청, P. 진지발리스(P. gingivalis) 감염에 대한 강력한 보호 반응을 나타내는 특별히 특이적인 항체들 및 이들을 제공하기 위한 수단에 대한 수요가 존재한다는 점에 있다.
- [0008] 선택할 수 있는 다양한 발병성 요인들이 존재하는 P. 진지발리스(P. gingivalis) 감염에 대한 강력한 보호 반응을 획득하는 방법이 명확하지 않다는 것이 하나의 문제점이다.
- [0009] 발병성 요인들 중에서 항원결정기의 상대적 면역원성은 잘 알려져 있지 않고, 특히 추가적으로 더 확인될 항원 결정기들이 남아 있는지 여부가 불명확한 어떤 한 요인 상에 존재하는 항원 결정기의 상대적 면역원성 또한 잘 알려져 있지 않다.
- [0010] 한 가지 특별한 문제는 많은 발병성 요인이 다중 도메인들로부터 형성되고, P. 진지발리스(P. gingivalis)에서 발견되는 구조적 접근을 제시하도록 발현되는 것이 어렵다는 점이다. 더욱이, 이러한 도메인들이, 예를 들어 다른 발병성 요인 도메인들의 분리체에서, 불연속적인 단위체들로 발현될 때, 그것들은 P. 진지발리스(P. gingivalis)에서 발견되는 것과 구분되어지는 구조로 폴딩(folding)되는 경향이 있다.

[0011] 더욱이, 발병성 요인의 면역원성을 변형하기 위한 많은 다른 선택 사항 중에서, 어떠한 것이 보호 면역 반응을 제공하기에 가장 좋은 지 불분명하다.

[0012] 본 발명을 완성하는 과정에서, 본 발명자들은 P. 진지발리스(P. gingivalis) 트립신-유사 효소에서, Lys 또는 Arg를 포함하는 펩티드 내 Lys 또는 Arg의 C-말단에 존재하는 펩티드 결합의 분해 부위를 정의하는, 어떤 한 부위를 형성하는 아미노산 서열과 동일하거나 또는 상동성이 있는 아미노산 서열을 갖는 펩티드들을 동정하였고, 그러한 펩티드를, 백신으로 이용될 때, 야생형 P. 진지발리스(P. gingivalis) 트립신-유사 효소로부터 형성되거나 또는 전체 세포들을 사멸시키는 경제 단백질분해효소-어드헤신 복합체보다, 치주 조직 파괴에 대한 더 좋은 보호 효과를 제공하는 키메라 또는 융합 단백질에 통합하였다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0013] 한 가지 측면에서, 본 발명은 두 번째 펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 첫 번째 펩티드를 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다:

[0014] (A) 상기 첫 번째 펩티드는 하기를 포함하고:

[0015] (i) 서열번호: 1로 나타낸 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0016] (ii) 서열번호: 2로 나타낸 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 및

[0017] (B) 상기 두 번째 펩티드는 하기를 포함한다:

[0018] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0019] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0020] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 폴리펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 펩티드를 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다:

[0022] (A) 상기 펩티드는 하기를 포함하고:

[0023] (i) 서열번호: 1로 나타낸 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체 또는

[0024] (ii) 서열번호: 2로 나타낸 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 및

[0025] (B) 상기 폴리펩티드는 하기를 포함한다:

[0026] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0027] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0028] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도를 위한 펩티드를 제공하고, 상기 펩티드는 하기 서열을 갖는다:

[0030] (i) 서열번호: 64 내지 66 중 하나로 나타낸 서열과 같거나 상동적인 서열; 및

- [0031] (ii) 서열번호: 67 또는 68로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열.
- [0032] 한 가지 측면에서, 서열번호: 64 내지 68 중 하나로 나타난 서열과 같거나 또는 상동적인 서열을 갖는 상기 펩티드는 두 번째 펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 키메라 또는 융합 단백질의 형태로 제공될 수 있고, 상기 두 번째 펩티드는 하기를 포함한다:
- [0033] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0034] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0035] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.
- [0036] 여전히 또 다른 측면에서, 본 발명은 항원성 조성물, 특히 상기 대략적으로 기재된 키메라 또는 융합 단백질 또는 펩티드를 포함하는, 백신 조성물과 같은 조성물을, 선택적으로 보조제와 함께 공동으로 제공한다.
- [0037] 이러한 측면에서, 또한 본 발명은 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질, 또는 상기 기재된 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화 예방 또는 감소를 위한 방법을 제공한다.
- [0038] 이러한 측면에서, 본 발명은 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화 예방 또는 감소를 위한 약제 제조에서 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질, 또는 상기 기재된 조성물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 대략적으로 기재된 키메라 또는 융합 단백질 또는 펩티드에 대해 증가된, 항체, 특히 단일클론 항체를 제공한다.
- [0040] 이러한 측면에서, 또한 본 발명은 상기 기재된 항체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 질환 또는 증상의 악화를 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0041] 이러한 측면에서, 본 발명은 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화를 예방 또는 감소시키기 위한 약제 제조에서 상기 기재된 항체의 용도를 추가로 제공한다.
- [0042] 여전히 또 다른 측면에서, 또한 본 발명은 선택적으로 적어도 하나의 조절 요소와 작동가능하게 연결된, 상기 대략적으로 기재된 키메라 또는 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 제공한다.
- [0043] 이러한 측면에서, 본 발명은 상기 핵산 분자를 포함하는 원핵 또는 진핵 세포뿐만 아니라, 상기 핵산 분자를 포함하는 벡터를 추가로 제공한다.
- [0044] 이러한 측면에서, 또한 본 발명은 상기 기재된 핵산 분자, 또는 상기 기재된 벡터, 또는 상기 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화를 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0045] 이러한 측면에서, 본 발명은 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 질환 또는 증상의 악화를 예방 또는 감소시키기 위한 약제 제조에서 상기 기재된 핵산 분자, 상기 기재된 벡터, 또는 상기 기재된 원핵 또는 진핵 세포의 용도를 추가로 제공한다.
- [0046] 추가적인 측면에서, 본 발명은 개체로부터 유래된 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(P. gingivalis) 항체를 검출하기 위해 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질의 이용을 포함하는, 상기 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 진단 또는 모니터링 방법을 제공한다.
- [0047] 이러한 측면에서, 또한 본 발명은 개체로부터 유래된 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(P. gingivalis) 항체의 검출을 위한, 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질의 용도를 제공한다.
- [0048] 여전히 또 다른 측면에서, 본 발명은 개체로부터 유래된 생물학적 시료에서 P. 진지발리스(P. gingivalis)의 존재 검출을 위해, 상기 기재된 항체의 이용을 포함하는, 상기 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 진단 또는 모니터링 방법을 제공한다.

[0049] 이러한 측면에서, 또한 본 발명은 개체로부터 유래한 생물학적 시료에서 P. 진지발리스(P. gingivalis)의 존재 검출을 위한, 상기 기재된 항체의 용도를 제공한다.

[0050] 또 다른 측면에서, 본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis) Lys-X 또는 Arg-X 단백질분해효소의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체를 갖는 펩티드, 또는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응을 유도할 수 있는 키메라 또는 융합 단백질의 제조를 위해 상기 펩티드를 암호화하는 핵산의 용도를 제공한다. 이러한 측면에서, 상기 펩티드는 서열번호: 17, 18, 25 또는 26 중 하나로 나타낸 서열을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1은 재조합 Kgp 단백질의 SDS-PAGE 겔의 쿠마시 블루(Coomassie blue) 염색을 나타낸다. 레인 1= KAS2-KLA1, 레인 2=KLA1, 레인 3=KsA1, 레인 4= KAS1-KsAL. 분자량 마커는 kDa를 가리킨다.

도 2는 KAS2 펩티드 및 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포의 항체 인지를 나타낸다. (A) ELISA에서 KAS2 펩티드는 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포(FK-W50), 재조합 단백질 KAS1-KsA1, KAS2-KLA1, 및 합성 KAS2-DT 접합체 및 PBS에 대해 증가한 항혈청으로 프로브(probe)하였다. (B) ELISA에서 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포는 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포(FK-W50), 재조합 단백질 KAS1-KsA1, KAS2-KLA1, KLA1 및 PBS에 대해 증가한 항혈청으로 프로브(probe)하였다. 항체 반응은 백그라운드(background) 농도의 두 배를 빼고 얻어진 ELISA 타이타(titre) OD₄₁₅로 표현되었고, 각 타이타는 세 값의 평균±표준편차로 나타내었다.

도 3은 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 의해 유도된 재조합 단백질 및 재조합 키메라 단백질, 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) 및 단독 보조제(PBS, IFA)로 면역화된 마우스 또는 비-구강 주사된(비-투여) 마우스의 턱 뒤 어금니의 수평적 골 손실을 나타낸다. 이 도면에서 KAS2-KLA1은 AS2-LA1로 나타내고, KLA1은 LA1으로 나타냈으며, KAS1-KsA1은 AS1-sA1로 나타내었고, KsA1은 sA1으로 나타내었다. 골 손실의 양은 왼쪽 및 오른쪽 턱 모두의 각각에서 최대 뒤 어금니 구강쪽의 백악법랑질 경계(CEJ)로부터 치조정(ABC)까지의 체급 밀리미터(mm²)로 측정된 면적의 평균이다. 결과는 정상적으로 변수의 Levene's 동질성에 의한 측정으로 분포되었고, mm²의 평균으로 정하였으며, 일원배치 분산분석법(ANOVA) 및 Dunnett's T3 방법(SPSS for Windows, 버전 12)을 이용하여 분석하였다. *, 대조군(감염된)보다 현저히 적은 골 손실을 갖는 군을 가리킨다(P<0.001). †, AS2-LA1 군보다 현저히 많은 골 손실을 갖는 군을 가리킨다(P<0.001).

도 4는 치주염 모델에서 면역화된 마우스에서 혈청 내 항체 서브클래스 반응을 나타낸다. 마우스에서 얻은 혈청; 재조합 단백질 KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1 및 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) 균주 W50으로 면역화시킨 A(구강 접종 전) 및 B(구강 접종 후)를 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) 균주 W50을 흡착된 항원으로 ELISA에 이용하였다. IgG(검은색 바), IgG1(회색 바), IgG2a(흰색 바), IgG2b(수평 줄무늬 바), IgG3(대각선 줄무늬 바) 항체 반응은 세 값의 평균 ± 표준 편차로 제시되는 각 타이타에서, 백그라운드(background) 농도를 빼고 얻어진 ELISA 타이타(log 2)로 표현하였다.

도 5는 KAS2 펩티드 서열 433-468을 제시하는 펩티드를 오버래핑(overlapping)하기 위한 펩티드 특이적 항체 반응성에 대한 PEPSCAN 분석을 나타낸다. (A) KAS2 오버래핑(overlapping) 펩티드(오프셋 1, 오버랩 7)는 KAS1-KsA1(흰색 바), KAS2-KLA1(검은색 바) 항혈청으로 프로브(probe)되었다. (B) KAS2 오버래핑(overlapping) 펩티드(오프셋, 오버랩 7)은 KAS2-DT가 접합된 항체로 프로브(probe)되었다. 각 바는 항체 반응성을 나타낸다(광학 밀도[OD] 415nm).

도 6. 키메라 AS2-LA1은 P. 진지발리스(P. gingivalis) 전체 세포 및 RgpA-Kgp 복합체를 인지할 수 있는 이계 교배 마우스에서 항체 반응을 유도하였다. CD1 이계 교배 마우스는 키메라 AS2-LA1(50 mg/마우스)로 면역화되었고, 수집된 혈청은 AS2-LA1(A), 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) 균주 W50(B) 및 RgpA-Kgp 복합체(C)를 흡착 항원으로 한 ELISA에 이용하였다. 이 도면에서 KAS2-KLA1은 AS2-LA1로 나타내었다. 각 항원에 대한 각 면역글로불린 이소타입(isotype)의 타이타(titre)를 측정하였고, 상기 결과는 세 값의 평균 ± 표준 편차로 제시되는 각 타이타에서, 백그라운드(background) 농도를 빼고 얻어진 ELISA 타이타('000)으로 표현하였다.

도 7. Kgp 단백질분해효소의 단백질 모델. KAS2[Asn433-Lys468](A) KAS4[Asp388-Val395](B), KAS5[Asn510-Asp516](C) 및 KAS6[He570-Tyr580](D).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 본 명세서에 기재되고 정의된 본 발명은 문서 또는 도면에서 언급했거나 명백한 개별 특징 중 두 개 이상의 모든 대체 가능한 조합으로 확장되는 것으로 이해될 수 있다. 이러한 다른 조합의 전체가 본 발명의 다양한 대체 가능한 관점을 구성한다.
- [0053] 본 발명자들은 P. 진지발리스(P. gingivalis) 트립신(trypsin) 유사 효소의 영역이 플랭크(flank)하거나 펩티드 결합의 절단을 위한 촉매 또는 활성 부위가 높은 면역원성을 정의하지 않을 경우 사실상 P. 진지발리스(P. gingivalis) 감염에 대한 체액성 반응을 제공하는데 충분하다는 것을 밝혔다. 특히, 이러한 부위를 하나 이상 포함하는 키메라 또는 융합 단백질이 전체 세포 및 다른 면역원에 대해 증가된 항원성이 보이는 것보다 더 큰 치조골 손실에 대한 보호 효과를 제공함을 밝혔다. 이러한 발견은 특히 놀랍게도, P. 진지발리스(P. gingivalis)의 트립신 유사 효소의 촉매 도메인이 상대적으로 약한 면역원성이 될 수 있음을 밝혔다.
- [0054] 한 가지 측면에서, 본 발명은 두 번째 펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 첫 번째 펩티드를 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다:
- [0055] (A) 상기 첫 번째 펩티드는 하기를 포함하고:
- [0056] (i) 서열번호: 1로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0057] (ii) 서열번호: 2로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 및
- [0058] (B) 상기 두 번째 펩티드는 하기를 포함한다:
- [0059] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0060] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0061] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.
- [0062] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "펩티드"는 약 40개 이상의 아미노산 잔기를 갖는 아미노산 잔기를 참조로 하여 사용된 것으로, 5개 내지 40개 아미노산 잔기인 것이 바람직하다.
- [0063] 한 가지 실시태양에서, 폴리펩티드는 "두 번째 펩티드" 대신에 또는 다른 단어로 사용된다. 상기 용어 "폴리펩티드"는 적어도 약 40개 아미노산 잔기를 갖는 아미노산 서열을 참조로 하여 사용된다.
- [0064] 따라서 또 다른 측면에서, 본 발명은 폴리펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 펩티드를 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다:
- [0065] (A) 상기 펩티드는 하기를 포함하고:
- [0066] (i) 서열번호: 1로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체 또는
- [0067] (ii) 서열번호: 2로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 및
- [0068] (B) 상기 폴리펩티드는 하기를 포함한다:
- [0069] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같

거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0070] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0071] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 펩티드를 제공한다:

[0073] (i) 서열번호: 64 내지 66 중 하나로 나타낸 서열과 같거나 상동적인 서열; 및

[0074] (ii) 서열번호: 67 또는 68로 나타낸 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열.

[0075] 본 발명의 한 가지 측면에서, 상기 펩티드는 서열번호: 64 내지 68의 서열을 갖고, 상기 펩티드는 펩티드가 두 번째 펩티드와 직접적 또는 링커를 통해 연결되는 키메라 또는 융합 단백질의 형태로 제공될 수 있다. 하나의 실시태양에 있어서, 상기 키메라 또는 융합 단백질의 두 번째 펩티드는 하기를 포함한다:

[0076] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0077] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0078] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

[0079] 상기 기재한 실시태양에 있어서, 폴리펩티드는 대신에, 또는 두 번째 펩티드 대신에 다른 단어로 사용된다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 폴리펩티드에 직접적 또는 링커를 통해 연결된 펩티드를 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응 유도용 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다:

[0080] (A) 상기 펩티드는 하기를 포함하고:

[0081] (i) 서열번호: 64 내지 66 중 하나로 나타낸 서열과 같거나 또는 상동적인 서열; 또는

[0082] (ii) 서열번호: 67 또는 68로 나타낸 서열과 같거나 또는 상동적인 서열; 및

[0083] (B) 상기 폴리펩티드는 하기를 포함한다:

[0084] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0085] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0086] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

[0087] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 펩티드 또는 폴리펩티드의 "상동성"에 대한 언급은 첫 번째 언급된 펩티드 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열과 상동성을 공유하는 아미노산 서열을 가지거나 상기 서열에 상동성이 있거나, 또는 상기 서열에 동일한 펩티드 또는 폴리펩티드를 언급하며, 상기 상동성은 BLAST 알고리즘에 의해 비교가 수행되고 여기서 상기 알고리즘의 매개변수가 각각의 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐서 각각의 서열들 사이 가장 큰 일치를 제공하는 것으로 선별되는 경우, 바람직하게 적어도 90% 서열 상동성, 보다 바람직하게 적어도 95% 서열 상동성 및 더욱 더 바람직하게 적어도 98% 서열 상동성을 언급한다. 서열 상동성은 비교되는 두 개의 서열의 아미노산들 사이 정확한 일치를 의미한다. 이런 상동성은 자연적으로 발생하는 변이체 또는 P. 진지발리

스의 Lys-X-단백질분해효소 또는 Arg-X-단백질분해효소의 분리로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 이것은 P. 진지발리스의 Lys-X-단백질분해효소 또는 Arg-X-단백질분해효소로부터 유래된 펩티드 또는 폴리펩티드의 "보존적-치환" 변이체가 될 수 있으며, 상기 변이체는 펩티드 또는 폴리펩티드의 전체적인 구조 및 기능을 변화시키는 것 없이 하나 또는 둘 이상의 아미노산 잔기가 하나 또는 둘 이상의 아미노산 잔기가 변형된 것이며; 유사한 특성을 가지는 것과의 아미노산의 대체를 포함하나 이에 한정되는 의미가 아니다. 유사한 특성을 가지는 아미노산들은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 상호교환될 수 있는 극성/친수성 아미노산들은 아스파라긴(asparagine), 글루타민(glutamine), 세린(serine), 시스테인(cysteine), 쓰레오닌(threonine), 라이신(lysine), 알기닌(arginine), 히스티딘(histidine), 아스파르트산(aspartic acid) 및 글루탐산(glutamic acid)을 포함한다; 상호교환될 수 있는 비극성/소수성 아미노산들은 글라이신(glycine), 알라닌(alanine), 발린(valine), 루신(leucine), 이소루신(isoleucine), 프롤린(proline), 티로신(tyrosine), 페닐알라닌(phenylalanine), 트립토판(tryptophan) 및 메티오닌(methionine)을 포함한다; 상호교환될 수 있는 산성 아미노산은 아스파르트산(aspartic acid) 및 글루탐산(glutamic acid)을 포함하고, 상호교환될 수 있는 염기성 아미노산은 히스티딘(histidine), 라이신(lysine) 및 알기닌(arginine)을 포함한다. 바람직하게 이런 보존적-치환 변이체는 20개 이하, 보다 바람직하게 15개 이하, 더 바람직하게 10개 이하, 및 가장 바람직하게 5개 이하의 아미노산 변화를 가진다.

[0088] 펩티드 결합의 절단을 위한 효소 내 부위를 나타내는, P. 진지발리스 트립신-유사 효소의 부위- 특히 Lys-X-단백질분해효소(Kgp) 또는 Arg-X-단백질분해효소(RgpA)- 는 본 명세서의 기재 내용, 특히 Lys-X-단백질분해효소에 대한 P. 진지발리스에서 나타나는 것으로 촉매점(catalytic site)의 3차원적 구조를 예측하기 위한 과정을 예들든 도 7 및 도 8과 관련된 기재 내용에 따라 결정될 수 있다. 실시예 10은 Arg-X-단백질분해효소 3차원적 구조의 모델링을 위한 방법론을 제공한다.

[0089] 특정 실시태양에 있어서, 키메라 또는 융합 단백질, 또는 이의 첫 번째 또는 두 번째 펩티드 성분들은 펩티도미메틱(peptidomimetic)으로부터 형성될 수 있다. 펩티도미메틱은 제공되는 펩티드의 하나 또는 그 이상의 특성, 예를 들면 구조를 모방하는 분자이고, 이는 아미노산 잔기로 구성되며, 이들 중 일부는 자연적으로 발생되지 않을 수 있다.

[0090] 촉매점의 면역원성 부위를 확인하는 것으로, 본 발명자들은 체액성 반응이 증진될 수 있는 것에 대한 다양한 펩티드 면역원의 서열을 결정하였다. 특히, 촉매점을 플랭크하거나 그 외 정의하는 '여섯(six)' 부위는 하기와 같이 정의된다: KAS1/RAS1, KAS2/RAS2, KAS3/RAS3, KAS4/RAS4, KAS5/RAS5 및 KAS6(표 1 참조). 이런 정보로, 본 발명자들은 촉매점을 플랭크하여 P. 진지발리스에서 발견되는 면역원성 에피토프를 나타내는 부위를 형성하는 아미노산 서열과 상동성을 공유하는 펩티드를 결정하기 위해 단백질 서열 데이터베이스의 정보를 얻는 것이 가능하였다. 이런 펩티드들의 서열은 하기 구조식에 의해 확인된다:

표 1

Kgp 및 RgpA의 활성 부위를 플랭크(flank)하는 서열

부위	Kgp Lys-X (서열번호.62에 따른 넘버링)	Kgp Lys-X 공통	RgpA Arg-X (서열번호.61 에 따른 넘버링)	RgpA Arg-X 공통
PAS1K/ PAS1R	PAS1K (432-453)	LNTGVSFANYTAHGS ETAWADP (서열번호: 30)	PAS1R (426-446)	FNGGISLANYTGHGSET AWGT (서열번호: 34)
KAS1/ RAS1	KAS1 (432-454)	LNTGV[G/S]FANYTAH GSET[S/A]WADP[S/L] (서열번호: 27)	RAS1 (426-448)	FNGGISL[V/A]NYTGHG SETAWGTSH (서열번호: 31)
KAS2/ RAS2	KAS2 (433-468)	NTGV[G/S]FANYTAHG SET[S/A]WADP[S/L][L/ V]T[A/T][T/S]Q[V/L]KAL TNK[D/N]K (서열번호: 28)	RAS2 (427-462)	NGGISL[V/A]NYTGHGS ETAWGTSHFGTTHVKQ LTNSNQ (서열번호: 32)
KAS3/RAS3	KAS3 (436-455)	V[G/S]FANYTAHGSET[S/A]WADP[S/L][L/V] (서열번호: 29)	RAS3 (430-449)	ISL[V/A]NYTGHGSETA WGTSHF (서열번호: 33)
KAS4/ RAS4	KAS4 (388-395)	D[S/Y][Y/S]WN[P/S]K/ Q][I/V] (서열번호: 64)	RAS4 (379-386)	EGGPSADN (서열번호: 67)
KAS5/ RAS5	KAS5 (510-516)	NSYWGED (서열번호: 65)	RAS5 (508-514)	[N/D]Q[S/Y]WA[S/P]P (서열번호: 68)
KAS6	KAS6 (570-580)	IGN[V/I]THIGAHY (서열번호: 66)		

[0091]

[0092]

본 발명자들은 이런 펩티드들을 포함하는 키메라 단백질이 많은 유용성을 가진 것을 발견하였다. 예를 들면, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일부는 만성 치주염에서 관찰되는 바와 같은 골 손실의 치료 또는 예방을 위한 매우 보호적인 체액성 반응을 생산한다. 또한, 펩티드들은 개체의 혈청에서 특이성을 검출 또는 모니터링함으로써, 상기 개체가 감염이 되었는지 안되었는지, 그리고 만약 감염 되었다면 치료가 필요한지, 또는 만약 치료 하였다면, 그것이 효율적인지를 나타낼 수 있는 진단 분석에 사용될 수 있다.

[0093]

Lys 또는 Arg에 대해 C-말단에 위치한 펩티드 결합의 절단을 위한 효소 내 부위를 정의하는 P. 진지발리스 트립신-유사 효소의 부위는, Lys-X-단백질분해효소 또는 Arg-X-단백질분해효소의 완전한 서열을 포함하지 않는 것으로 이해될 것이다.

[0094]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "비상동성 단백질" 또는 "키메라 또는 융합 단백질"은 다른 근원으로부터 유래되거나 동일한 근원으로부터 유래된, 기능성 유닛, 도메인, 서열 또는 아미노산의 부위로 구성되는 단백질, 및 상기 유닛, 도메인, 서열 또는 부위가 파생되거나 관련된 것들로부터 유래된 분자에서 관찰되는 것들로부터 구별되는 구성을 가지기 위하여 조립되는 단백질을 나타내는데 사용된다. 본 발명의 키메라 또는 융합 단백질들의 공통적인 특징은 펩티드 결합의 절단을 위한 촉매점을 정의하는 P. 진지발리스 트립신-유사 효소의 서열과 상동성을 공유하는 아미노산 서열 또는 이와 동일한 아미노산 서열을 가지는 적어도 하나의 펩티드를 포함한다.

[0095]

바람직한 실시태양에서, 첫 번째 펩티드는 Kgp[432-468] 부위로부터 유래한 펩티드를 포함하고, 이것은 바람직하게 (i) VSFANYT 및 VGFANYT로부터 선택되는, 더 바람직하게 GVSFANYT, GVGFANYT, VSFANYTA 및 VGFANYTA로부

터 선택되는 서열을 포함하는 펩티드이다; 또는 (ii) ETAWAD, ETSWAD, TAWADP 및 TSWADP로부터 선택되는, 바람직하게 SETAWAD, SETSWAD, ETAWADP, ETSWADP, TAWADPL 및 TSWADPL로부터 선택되는 서열이고, 더 바람직하게 GSETAWAD, GSETSWAD, SETAWADP, SETSWADP, ETAWADPL, ETSWADPL, TAWADPLL 및 TSWADPLL로부터 선택되는 서열을 포함하는 펩티드이다. 더욱 바람직하게 이런 펩티드는 [표 1]에 보여지는 KAS 1 [432-454], KAS2[433-468] 및 KAS3[436-455]로부터 선택된다. 또한, 첫 번째 펩티드는 국제 특허 출원번호 PCT/AU98/00311(WO 98/049192)에 기재된, PAS1(K48)로도 알려진 PAS1 K[432-453] 펩티드가 될 수 있다. 이런 펩티드들에 상응하는 서열 식별자들은 [표 3] 내지 [표 12]에서 보여준다.

[0096] 유사하게, 또 다른 바람직한 실시예에서, 상기 첫 번째 펩티드는 RgpA[426-462] 부위로부터 유래한 펩티드를 포함하고, 이런 펩티드는 [표 1]에 보여준 RAS 1 [426-448], RAS2[427-462] 및 RAS3[430-449] 펩티드들로부터 선택되는 것이 바람직하다. 대안적으로, 상기 첫 번째 펩티드는 국제 특허 출원번호 PCT/AU98/00311(WO 98/049192)에 기재된, PAS1(K48)로도 알려진 PAS1 K[432-453] 펩티드가 될 수 있다.

[0097] 본 발명의 키메라 또는 융합 단백질에 있어서, 두 번째 펩티드는 Lys-X-단백질분해효소(Kgp) 또는 Arg-X-단백질분해효소(RgpA)와 같은 P. 진지발리스 트립신-유사 효소 또는 HagA의 부착 도메인으로부터 유래된 펩티드일 수 있다(표 2 참조). 이런 도메인들은 때때로 혈구응집소로도 알려져 있다. Lys-X-단백질분해효소에서, 바람직한 도메인들은 [표 2]에서 확인되는 바와 같이 KA1, KA2, KA3, KA4, KA5이 있다. HagA에서, 바람직한 도메인은 HagA1, HagA1* 및 HagA1**이다.

표 2

Kgp 및 RgpA 단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인

	A1	sA1	LA1	A2	A3	A4	A5
Kgp Lys-X 단백질분해효소 서열번호: 62	KA1 (738-1099) 서열번호: 35	KsA1 (759-989) 서열번호: 36	KLA1 (751-1056) 서열번호: 37	KA2 (1157-1275) 서열번호: 40	KA3 (1292-1424) 서열번호: 41	KA4 (1427-1546) 서열번호: 42	KA5 (1548-1732) 서열번호: 43
RgpA Arg-X 단백질분해효소 서열번호: 61	RA1 (720-1081) 서열번호: 38	RsA1 (831-971) 서열번호: 39	—	RA2 (1139-1257) 서열번호: 44	RA3 (1274-1404) 서열번호: 45	RA4 (1432-1706) 서열번호: 46	—
HagA 서열번호: 63	HagA1 (26-351) (서열번호: 80), HagA1* (366-625) (서열번호: 81), HagA1** (820-1077) (서열번호: 82) 또는 HagA1** (1272-1529) (서열번호: 82)						

[0098]

[0099] 추가로 KAS1, KAS2, KAS3, KAS4, KAS5 및 KAS6 또는 RAS1, RAS2 및 RAS3, RAS4 및 RAS5와 같은 본 발명의 펩티드에 대한 체액성 반응을 증진시키기 위해 키메라 또는 융합 단백질 내 이러한 펩티드가 함께 포함되면, 상기 어드헤신(adhesin) 도메인도 면역원성 에피토프를 포함하고, 이런 이유로 보호적인 면역원성 반응을 끌어내기 위한 다양한 특이성의 제공이 뒤따른다. 본 발명의 상기 키메라 또는 융합 단백질이 제공될 때 상기 어드헤신 도메인의 면역원성 에피토프가 P. 진지발리스(P. gingivalis) 트립신 유사 효소 내에 접근할 수 있는 형태로 유

지된다는 발견은 기대하지 않았다.

- [0100] 이것은 본 발명의 이러한 실시태양에 있어서 상기 키메라 또는 융합 단백질이 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 트립신 유사 효소의 어느 하나 이상의 어드헤신 도메인, 특히 Lys-X-단백질분해효소 어드헤신 도메인(KA1, KA2, KA3, KA4 및 KA5) 또는 Arg-X-단백질분해효소 어드헤신 도메인(RA1, RA2, RA3 및 RA4) 또는 HagA 도메인 Hag1, HagA^{*} 및 HagA^{**} 중 어느 하나 이상과 함께 KAS1/RAS1, KAS2/RAS2, KAS3/RAS3, KAS4/RAS4, KAS5/RAS5 및 KAS6/RAS6으로부터 선택된 어느 하나 이상의 펩티드를 포함할 수 있다는 것으로 이해될 수 있다.
- [0101] 또한 이것은 관찰된 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 트립신 유사 효소로서 완벽한 도메인이 될 수 있는 어드헤신 도메인이 필요하지 않다는 것으로 이해될 수 있다. 예를 들면 상기 어드헤신 도메인은 그러한 도메인의 단편일 수 있고, 특히, 단편은 Lys-X-단백질분해효소 A1 도메인의 KsA1 및 KLA1 도메인 단편인 것이 바람직하다(표 2 참조). 상기 도메인이 어드헤신 도메인의 단편인 곳에서 그것은 일반적으로 하나 이상의 어드헤신 도메인 특이적 에피토프를 포함한다.
- [0102] 어드헤신과 관련된 펩티드에 상응하는 서열 식별자는 [표 3] 내지 [표 12]에서 나타내었다.
- [0103] 하나의 실시태양에서 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드는 서열번호: 69 내지 79 중 하나 이상 또는 83 내지 85 중 하나 이상을 나타내는 서열을 포함한다.
- [0104] 또한 본 발명의 키메라 또는 융합 단백질은 Lys-X-단백질분해효소의 Kgp[432-468] 부위로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 펩티드 및/또는 Arg-X-단백질분해효소의 RgpA[426-462]로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 펩티드를 포함할 수 있다.
- [0105] 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 키메라 또는 융합 단백질은 KsA1 또는 KLA1과 함께, KAS1, KAS2, KAS3, KAS4, KAS5 및 KAS6 중 하나 이상 또는 RAS1, RAS2, RAS3, RAS4 및 RAS5 중 하나 이상을 포함한다.
- [0106] 따라서 일부 실시태양에서, 상기 키메라 또는 융합 단백질은 하기를 포함하는 적어도 하나의 추가 펩티드를 포함할 수 있다:
- [0107] (i) 서열번호: 1로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0108] (ii) 서열번호: 2로 나타난 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0109] (iii) *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0110] (iv) *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는
- [0111] (v) *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.
- [0112] 본 명세서에 기재된 키메라 또는 융합 단백질이 포함될 수 있는 도메인, 유닛(unit), 서열 또는 부위의 다른 예들에는 수용체에 결합하는 도메인 또는 Fc 결합 부위 또는 Fc 수용체와 같은 리간드(ligand), 알부민(albumin)과 같은 반감기를 증가시킬 수 있는 도메인 또는 키메라 또는 융합 단백질의 발현 또는 정제가 가능하게 하는 도메인을 포함한다.

[0113]

본 발명의 키메라 또는 융합 단백질에서, 상기 첫 번째 펩티드의 C-말단 잔기는 어드레신 도메인 폴리펩티드의 N-말단 잔기에 공유결합적으로 연결될 수 있거나, 또는 첫 번째 펩티드의 N-말단 잔기는 어드레신 도메인 폴리펩티드의 C-말단 잔기에 공유결합적으로 연결될 수 있다. 이러한 배열에서, 상기 첫 번째 펩티드 및 어드레신 도메인 폴리펩티드는 "직접적으로 연결" 또는 "인접"되었다고 일컫는다.

[0115]

다른 실시태양에 있어서, 상기 키메라 또는 융합 단백질은 어드레신 도메인 폴리펩티드에 첫 번째 펩티드를 링크하는 링커(linker)를 포함한다. 상기 링커는 아미노산 링커 및 비-아미노산 링커를 모두 포함하는, 폴리펩티드에 펩티드를 연결할 수 있는 어떠한 링커도 될 수 있다. 바람직하게, 상기 링커는 비-면역원성이다. 적합한 링커의 길이는 비록 5개 아미노산보다 적은 것이 바람직하지만, 15개까지의 아미노산일 수 있다. 상기 링커는 첫 번째 펩티드 및 어드레신 도메인 폴리펩티드를 정상적으로 관찰된 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 트립신 유사 효소보다 더 가까운 공간 배열로 가져올 수 있는 기능을 할 수 있다. 대안적으로, 상기 첫 번째 펩티드 및 어드레신 도메인 폴리펩티드는 떨어져 있을 수 있다.

[0116]

본 발명의 키메라 또는 융합 단백질은 재조합 발현 시스템(재조합 DNA 기술과 같은) 또는 화학적 합성(고체상 펩티드 합성과 같은)에 의해 생산될 수 있다. 이러한 기술은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0117]

상기 비상동 또는 키메라 단백질은 키메라 또는 융합 단백질 단독의 첫 번째 또는 두 번째 펩티드 성분을 이용하여 얻어진 체액성 반응을 증가시킬 수 있기 때문에 특별한 이점이 있다.

[0118]

본 발명자들은 이러한 펩티드를 포함한 키메라 단백질이 유용성의 수를 가짐을 밝혔다. 예를 들면, 명세서에 기재된 바와 같이, 일부는 만성 치주염에서 관찰되는 골 손실의 치료 또는 예방에 높은 보호 효과를 갖는 체액성 반응을 생산한다. 또한 상기 펩티드들은 개인의 혈청 내 특이성을 검출하거나 모니터링할 수 있는 진단 분석에 사용될 수 있고, 그렇게 함으로써, 개인이 감염되었는지, 만약 그렇다면 치료가 요구되는지 또는 치료가 제공된다면, 효과가 있었는지의 여부를 나타낼 수 있다.

[0119]

하나의 실시태양에 있어서, 상기 키메라 또는 융합 단백질은 보호적 면역 반응을 유도하고, 일반적으로 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 감염과 연관되지 않는다면 연결 조직의 파괴를 적어도 최소화하거나 제한할 수 있는 반응이다. 하나의 실시태양에 있어서 상기 보호 반응은 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)에 의해 유도된 골 손실을 적어도 최소화하거나 제한한다. *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)에 의해 매개되는 골 손실을 측정할 수 있는 모델 시스템이 본 명세서에서 토의되었다. 전형적으로 상기 보호 면역 반응은 주로 체액성 반응이다. 일부 실시태양에 있어서, 상기 보호 면역 반응은 세포성 반응도 포함한다.

[0120]

또한 본 발명은 상기 광범위하게 기재된 키메라 또는 융합 단백질을 포함하는 조성물을 제공한다. 전형적으로 상기 조성물은 항원성 또는 면역원성이다. 더 구체적으로, 본 발명은 선택적으로 보조제와 공동으로, 상기 키메라 또는 융합 단백질을 포함하는, *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 감염에 대한 보호적 또는 치료적 면역 반응을 도출하는데 적합한 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 면역 반응을 조절하거나 강력하게 할 수 있는 또 다른 성분도 포함할 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 조성물은 백신의 형태로 사용한다.

[0121]

백신 조성물과 결합하여 사용될 수 있는 다양한 보조제가 알려져 있다. 상기 보조제는 백신 항원의 소량 또는 상기 백신 항원을 혼자 투여한 경우보다 더 적은 양을 사용하여 면역반응을 조절하고 더욱 지속적이고 높은 수준의 면역을 얻기 위한 목적이다. 보조제의 예로는 불완전 프로인트 보조제(incomplete Freund's adjuvant, IFA), 보조제 65(땅콩 오일, 만나이드 모노올염(mannide monooleate) 및 모노스테아린산알루미늄(aluminium monostearate)), 유유제, 리비 보조제(Ribi adjuvant), 플루로닉 폴리올스(pluronic polyols), 폴리아민

(polyamines), 아리딘(Avridine), 쿠일 A(Quil A), 사포닌(saponin), MPL, QS-21, 알루미늄 염(aluminium salt) 및 칼슘 염(calcium salts)과 같은 미네랄 겔(mineral gel), 하이드록시아파타이트(Hydroxyapatite), 인산 칼슘(calcium phosphate), 알루미늄 염(aluminium salts), 당 올리고머(sugar oligomers)와 같은 나노파티클(nanoparticle) 및 만난(mannan), 키토산(chitosan)과 같은 폴리머(polymer)를 포함한다. 다른 예시는 SAF-1, SAF-0, MF59, Seppic ISA720과 같은 수중유(Oil in 물) 에멀전 및, 다른 ISCOMsTM 및 ISCOM 매트릭스(matrix)TM와 같은 다른 미립 보조제를 포함한다. 보조제의 다른 예시의 광범위하지만 완전한 목록은 Cox 및 Coulter 1992에 나열되어 있다[In: Wong WK(ed.) *Animals parasite control utilising technology*. Bocca Raton; CRC press et al., 1992; 49-112]. 상기 보조제에 추가로, 상기 백신은 통상적으로 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 충전제, 완충액 또는 희석제를 적절하게 포함할 수 있다. 보조제를 함유하는 조성물의 하나 또는 그 이상의 투여량은 치주염을 예방하기 위하여 예방적으로 또는 이미 존재하는 치주염을 치료하기 위하여 치료적으로 투여될 수 있다.

[0122] 바람직한 조성물에서, 상기 키메라 또는 융합 단백질은 점막 보조제와 조합되어 구강, 볼 또는 비강 루트를 통해 투여되는 것이다. 점막 보조제의 예시는 콜레라 독신 및 이열성(heat labile) *E. coli* 독소, 상기 독소의 비독성 B 서브유닛, 독성이 감소된 상기 독소의 유전학적 돌연변이이다. 상기 항원성 단백질을 구강/볼/비강으로 투여하는데 사용할 수 있는 다른 방법은 장내 또는 다른 비강 표면으로부터 마이크로스피어의 흡수를 돕고 단백질의 분해를 방어하기 위한 마이크로캡슐화에 의한 나노파티클(수산화아파타이트(Hydroxyapatite)와 같은)에 의한 생분해성 폴리머(아크릴산 또는 폴리에스테르와 같은)의 파티클 안 또는 밖에 상기 단백질의 혼입 또는 흡수를 포함한다. 리포솜, ISCOMsTM, 하이드로겔은 점막 면역계에서 상기 항원성 단백질의 전달을 위해 LTB, CTB 또는 렉틴(lectin)과 같은 표적 분자의 결합을 추가로 촉진하는 다른 잠재적인 방법의 예이다. 상기 항원성 단백질 및 상기 점막 보조제 또는 전달 시스템에 추가로, 상기 백신 조성물은 통상적인 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 충전제, 코팅제, 분산매, 항균성 및 항곰팡이성 제제, 및 완충액 또는 희석제를 적절하게 포함한다.

[0123] 이러한 관점에서, 또한 본 발명은 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질, 또는 상기 기재된 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis) 관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화를 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

[0124] 상기 개체는 인간 또는 다양한 동물 개체가 될 수 있고, 바람직하게는 인간이다.

[0125] 전형적으로, 상기 P. 진지발리스(P. gingivalis) 관련 증상 또는 질환은 만성 치주염이지만, 또한 골 손실, 특히 치조골 손실, 또는 관상 동맥 질환이 될 수 있다.

[0126] 피내로, 근육 내로, 복강 내로, 정맥 주사로, 피하로, 비강 내로, 혀 밑으로, 볼 및 구강 투여에 한정되지 않는 방법을 포함하여, 인간 또는 동물 개체에 백신 조성물을 투여하는 많은 방법이 알려져 있다. 이러한 투여 경로는 특별히 백신 접종에 유용하다.

[0127] 또 다른 관점에서, 본 발명은 항체를 제공하고, 바람직하게는 상기 광범위하게 기재된 키메라 또는 융합 단백질에 대해 증가된, 단일클론 항체를 제공한다.

[0128] 이러한 항체는 표준 방법에 의해 생산될 수 있고, 개체의 수동 면역에 이용될 수 있다. 따라서, 이러한 관점에서, 또한 본 발명은 상기 기재된 항체를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis) 관련 질환 또는 증상의 악화를 예방 또는 감소시키는 방법을 제공한다.

- [0129] 추가적 관점에서, 본 발명은 상기 광범위하게 기재된 키메라 또는 융합 단백질을 암호화하는, 선택적으로 최소한 하나의 조절 요소가 작동가능하게 연결된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 분자를 제공한다. 하나의 실시태양에 있어서 상기 핵산은 분리된 또는 사실상 정제된 형태로 제공된다.
- [0130] 상기 핵산 분자는 원핵 또는 진핵 숙주 세포로 발현 벡터를 삽입함으로써 재조합 단백질과 같은 키메라 단백질의 생산을 위해, 예를 들어, 적당한 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 재조합 단백질의 성공적인 발현은 발현 벡터가 발현을 위해 이용되는 특별한 숙주 세포 시스템과 융화될 수 있고, 상기 숙주 세포 시스템에 의해 인식될 수 있는, 전사 및 번역을 위한 필수 조절 요소들을 포함할 것을 필요로 한다. 재조합 단백질의 발현을 위해 다양한 숙주 세포 시스템들이 이용될 수 있는데, 상기 숙주 세포 시스템은 박테리오파지 벡터로 형질전환된 박테리아, 플라스미드 벡터, 또는 코스미드 DNA; 효모 벡터를 포함하는 효모; 곰팡이 벡터를 포함하는 곰팡이; 바이러스(예, 베쿨로바이러스(baculovirus))로 감염된 곤충 세포주; 및 플라스미드 또는 바이러스성 발현 벡터로 형질전환된 포유류 세포주, 또는 재조합 바이러스(예, 우두바이러스(vaccinia virus), 아데노바이러스(adenovirus), 아데노-연관 바이러스(adeno-associated virus), 레트로바이러스(retrovirus) 등)로 감염된 포유류 세포주일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0131] 당업계에서 알려진 분자 생물학 방법을 이용하여, 재조합 단백질의 발현을 증가시키기 위해 다양한 프로모터들과 인핸서(inhancer)들이 발현 벡터 내로 통합될 수 있고, 상기 아미노산 서열의 증가된 발현은 이용되는 특별한 숙주 세포 시스템과 융화되어(예를 들어, 비-독성) 제공될 수 있다.
- [0132] 상기 프로모터의 선택은 이용되는 발현 시스템에 의존적일 것이다. 프로모터들은 강도, 즉, 전사를 용이하게 하는 능력에 따라 다르다. 일반적으로, 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 높은 수준으로 전사하고 재조합 단백질 내로 발현을 얻기 위해서는 강력한 프로모터를 이용하는 것이 바람직하다. 예를 들면, E.coli를 포함한 숙주 세포 시스템에서 높은 수준의 전사가 이루어짐이 관찰되어진 당업계에 알려진 박테리아, 파아지, 또는 플라스미드 프로모터들은 lac 프로모터, trp 프로모터, recA 프로모터, 리보솜(ribosomal) RNA 프로모터, P_R 및 P_L 프로모터, lacUV5, ompF, bla, lpp를 포함하고, 아미노산 서열을 암호화하는 삽입된 뉴클레오티드 서열의 전사에 제공되어 이용될 수 있다.
- [0133] 전사 또는 번역에 효과적인 다른 조절 요소들은 인핸서(enhancer), 및 조절 신호들을 포함한다. 인핸서 서열은 암호화되는 뉴클레오티드 서열과 가까운 곳에 대하여 그 위치와 방향에 비교적 비의존적인 방법에서 전사 효율을 높이기 위해 발생하는 DNA 요소이다. 따라서, 이용되는 숙주 세포 발현 벡터 시스템에 의존적인, 인핸서는 전사 효율을 높이기 위해 삽입되는 암호화 서열로부터 상향 또는 하향 중 어느 한 곳에 위치할 수 있다. 전사 또는 번역 시작 신호와 같은, 다른 조절 부위는 상기 암호화하는 서열의 발현을 조절하는데 이용될 수 있다.
- [0134] 또 다른 실시태양에 있어서, 상기 벡터는 바이러스 또는 박테리아 백신 벡터일 수 있고, 재조합 바이러스 백신, 재조합 박테리아 백신, 재조합 약화된 박테리아 백신, 또는 불활성화된 재조합 바이러스 백신을 제공을 위해 이용될 수 있다. 인두종 바이러스는 다른 생물체로부터 유래한 백신 항원을 발현하기 위하여 조작되는 감염성 바이러스 중 당업계에서 가장 잘 알려진 예시이다. 약화되거나 그 자신에 의해 질병이 야기되지 않도록 다른 방법으로 처리된 상기 살아있는 재조합 인두종 바이러스는 숙주를 면역요법하기 위하여 사용되었다. 숙주 내의 재조합 바이러스의 추후의 복제는 백신 항원으로 면역계에 계속적인 자극을 제공함으로써 장기간의 면역을 제공한다.
- [0135] 다른 살아있는 백신 벡터는 아데노바이러스, 사이토메갈로바이러스, 및 바람직하게는 인두종(Paoletti 및 Panicali, 미국 특허 제4,603,112호) 및 약화된 살모넬라 균주(Stocker *et al.*, 미국특허 제5,210,035호; 제4,837,151호; 및 제4,735,801호; 및 Curtis *et al.*, *et al.*, 1988, Vaccin 6: 155-160)와 같은 폭스바이러스를

포함한다. 살아있는 백신은 상당히 장기간의 면역을 부여할 수 있어 면역계를 계속적으로 자극시키기 때문에 특히 유리하다. 면역 반응이 추후의 P. 진지발리스 감염을 방어하였을 때, 상기 살아있는 백신 자신은 P. 진지발리스에 대한 예방 백신으로 사용될 수 있다. 특히, 상기 살아있는 백신은 구강의 공생 서식자인 박테리움에 기초할 수 있다. 이러한 박테리움은 재조합 키메라 단백질을 포함하는 벡터로 형질전환될 수 있으며, 이후 구강, 특히 구강 점막에서 대량서식하기 위해 사용된다. 구강 점막에서 한번 대량서식되면, 재조합 단백질의 발현은 중화 항체를 생산하기 위해 림프 조직과 연관된 점막을 자극할 것이다. 이러한 실시태양을 추가로 설명하기 위하여, 당업계에서 잘 알려진 분자 생물학적 기술을 이용하여, 본 발명의 상기 키메라 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 인두종 바이러스의 게놈 DNA 내에 에피토프의 발현에 적당하지만, 인두종 바이러스 벡터의 성장 또는 복제에 부정적인 영향을 미치지 않는 부위에 삽입될 수 있다. 상기 결과적인 재조합 바이러스는 백신 제형에서 면역원으로서 사용될 수 있다. 상기와 같은 방법이 상기 재조합 바이러스가 면역원으로서 사용되기 전에 및 발현되는 면역원의 면역원성의 상당한 영향이 없이 당업계에 알려진 화학적인 방법을 통해서와 같이 불활성화되는 것을 제외하고는 불활성화된 재조합 바이러스 백신의 제조를 위하여 사용될 수 있다. 상기 불활성화된 재조합-백신은 백신 항원에 면역학적 반응을 강화하기 위하여 적절한 보조제와 함께 제형화될 수 있다.

[0136] 또한 본 발명은 본 발명의 키메라 또는 융합 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산 분자를 백신 제형으로서 직접적으로 이용하는 용도를 제공한다. 하나 이상의 조절 요소가 작동가능하도록 연결된, 상기 키메라 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 P. 진지발리스(P. gingivalis)의 병원성 균주에 대한 개체에 대한 백신 접종에 직접적으로 도입될 수 있다("직접적 유전자 전달").

[0137] 주요 기관들의 조직뿐만 아니라 혈관 내피 세포들과 같은 면역화된 개체들의 세포에 의해서 유전 물질의 발현을 야기하는, 면역화된 개체로의 직접적 유전자 전달은 발현 플라스미드:양이온 리포좀 복합체를 정맥주사 하는 것과 같은 기술들에 의해 당업계에서 구현되어 왔다[Zhu et al., 1993, Science 261 :209-211]. 벡터 DNA를 표적 세포로 전달하는 다른 효과적인 방법은 당업계에서 알려져 있다. 하나의 실시예에서, 바이러스성 유전자를 포함하는, 정제된 재조합 플라스미드 DNA가 보호 면역 반응을 유도하기 위한 백신을 접종하는데 이용되어 왔다[Fynan et al., 1993, Proc Natl Acad Sci USA 90:11478-11482]. 또 다른 실시예에서, 재조합 벡터 DNA를 표적 세포로 도입하기 위하여, 개체로부터 제거된 세포들은 당업계에 알려진 표준 절차에 따라 형질전환되거나 전기천공될 수 있다. 그런 다음, 재조합 벡터 DNA를 포함하는 세포들은 벡터에서 발현되는 선별 마커를 이용하는 등과 같은 당업계에서 알려진 방법으로 선별될 수 있고, 그런 다음 상기 선별된 세포들은 재조합 단백질을 발현하기 위하여 개체 내로 재도입될 수도 있다.

[0138] 이러한 관점에서, 본 발명은 상기 기재된 핵산 분자, 상기 기재된 벡터, 상기 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 발생 또는 악화를 예방 또는 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0139] 다른 실시태양에 있어서 본 발명은 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질 또는 항체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 P. 진지발리스(P. gingivalis)관련 증상 또는 질환의 치료를 위한 희석제, 부형제, 또는 담체 또는 화학 요법제를 추가적으로 포함할 수 있고, 구강 투여에 적합화될 수 있다. 본 발명의 상기 조성물은 예를 들면 따뜻한 껌 기재 내로 휘젓거나 또는 껌 기재의 외피를 코팅함으로써 로젠지, 또는 츄잉껌 또는 다른 제품에 통합될 수 있고, 이를 예증하는 것은 바람직하게는 전통적인 가소제 또는 연화제, 당 또는 다른 감미제 또는 글루코스, 솔비톨 및 이와 유사한 것과 같은 것을 가지는 젤루통, 고무 라텍스, 비닐수지, 등이다.

[0140] 상기 기재된 약학적 조성물을 포함하는 본 발명의 구강 조성물은 치약, 치분 및 액체치약, 구강세정액, 구내정(troches), 츄잉껌, 치과용 페이스트(paste), 잇몸 마사지 크림, 양치정제, 유제품 및 다른 식품을 포함하는 치약과 같이 입에 사용가능한 다양한 형태로 제조 및 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 구강 조성물은 특별한 구강 조성물의 타입 및 형태에 따라 추가적으로 잘 알려진 성분들을 더 포함할 수 있다.

- [0141] 본 발명의 어떠한 바람직한 형태에 있어서 상기 구강 조성물은 구강세정액 또는 린스와 같은, 대체로 액체의 성질일 수 있다. 이러한 조제물질에 있어서 담체는 하기 기재된 바와 같이 바람직하게는 습윤제를 포함하는 전형적으로 물-알코올 혼합물이다. 일반적으로, 물과 알코올의 중량비는 약 1:1 내지 약 20:1의 범위이다. 조제물질의 이러한 타입에 있어서 물-알코올 혼합물의 총량은 상기 조제물질의 중량에 의해 전형적으로 약 70 내지 약 99.9%의 범위이다. 상기 알코올은 전형적으로 에탄올 또는 이소프로판올이다. 에탄올이 바람직하다.
- [0142] 본 발명의 이러한 액체 및 다른 조제물질의 pH는 일반적으로 약 5 내지 9의 범위이고 전형적으로는 약 5.0 내지 7.0이다. 상기 pH는 산(예를 들면, 시트르산 또는 벤조산) 또는 염기(예를 들면, 수산화나트륨) 또는 완충제(구연산나트륨, 벤조산염, 탄산염, 또는 중탄산염, 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨 등)로 조절될 수 있다.
- [0143] 본 발명의 다른 바람직한 형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 치분, 치과용 정제 또는 치약(치과용 크림) 또는 젤 치약과 같이, 대체로 고체 또는 페이스티의 성질일 수 있다. 이러한 고체 또는 페이스티 구강 조제물질의 담체는 일반적으로 치과적으로 허용가능한 광택제를 포함한다.
- [0144] 치약에 있어서, 상기 액체 담체는 전형적으로 조제물질의 중량에 의해 약 10% 내지 약 80%의 범위의 양의 물 및 습윤제로 구성될 수 있다. 글리세린, 프로필렌 글리콜, 솔비톨 및 폴리프로필렌 글리콜은 적절한 습윤제/담체의 예이다. 또한 이로운 것은 물, 글리세린 및 솔비톨의 액체 혼합물이다. 투명 겔에 있어서 굴절률은 중요한 고려사항이고, 물의 약 2.5 ~ 30% w/w, 글리세린의 0 ~ 약 70% 및 솔비톨의 약 20 ~ 80% w/w가 바람직하게 사용된다.
- [0145] 치약, 크림 및 젤은 전형적으로 천연 또는 합성 증점제 또는 겔화제를 약 0.1 내지 약 10, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5% w/w의 비율로 포함한다. 적절한 증점제는 Laporte Industries Limited에 의해 상품화된 라포나이트(Laponite)(예를 들면 CP, SP 2002, D)와 같은 예로서 사용가능한 합성 헥토라이트, 합성 콜로이달 마그네슘 알칼리 메탈 실리케이트 혼합 점토이다. 라포나이트 D(Laponite D)는, 중량에 의해 약 58.00% SiO₂, 25.40% MgO, 3.05% Na₂O, 0.98% Li₂O, 및 약간의 물 및 미량 금속이다. 그것의 참비중은 2.53이고 8% 습도에서 1.0 g/ml의 겔보기 체적밀도를 갖는다.
- [0146] 다른 적절한 증점제는 아이리쉬모스(Irish moss), 아이오타-카라기난(iota carrageenan), 트래거캔스 고무(gum tragacanth), 녹말, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 하이드록시에틸프로필셀룰로즈(hydroxyethylpropylcellulose), 하이드록시부틸메틸셀룰로즈(hydroxybutyl methyl cellulose), 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(hydroxybutyl methyl cellulose), 하이드록시에틸셀룰로즈(hydroxyethyl cellulose)(예를 들면 나트로솔(Natrosol)로서 사용가능한), 카복시메틸셀룰로즈나트륨(sodium carboxymethyl cellulose), 및 미세하게 분쇄된 실로이드(Syloid)(예를 들면 244)와 같은 콜로이달 실리카를 포함한다. 또한 용해화제는 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜 및 헥실렌 글리콜과 같은 습윤제 폴리올, 메틸셀로솔브(methyl cellosolve) 및 에틸셀로솔브(ethyl cellosolve)와 같은 셀로솔브, 올리브유, 피마자유, 광유와 같이 적어도 약 12개의 탄소를 직선 사슬에 포함하는 식물성 기름 및 왁스 및 아밀 아세테이트, 에틸 아세테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은 에스터를 포함할 수 있다.
- [0147] 일반적으로, 상기 구강 조제물질은 일반적으로 판매되거나 또는 그렇지 않으면 적절한 라벨 포장으로 유통될 수 있는 것으로 여겨질 수 있다. 따라서, 대체로, 구강 린스 또는 구강 세척제 및 그것의 사용에 대한 지시사항을 가진 구강 린스의 병에는 그것을 설명하는 라벨이 있을 수 있고; 대체로, 치약, 젤 또는 치과용 크림과 같은, 치약, 크림 또는 젤은 그것을 설명하는 라벨이 있는 접을 수 있는 튜브에 있을 수 있고, 전형적으로는 알루미늄, 주름진 납 또는 플라스틱, 또는 다른 스퀴즈, 상기 내용물을 계측하기 위한 펌프 또는 압축된 분배기

에 일반적으로 있을 수 있다.

[0148] 유기 계면활성제는 증가된 예방 작용에 뛰어나고, 구강을 통한 상기 활성제의 완전하고 완벽한 분산을 달성하는 것을 도우며, 즉석의 조성물을 더욱 화장용으로 허용가능하도록 하기 위하여 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 상기 유기 계면활성제는 바람직하게는 사실상 음이온성, 비이온성 또는 양면성이고 바람직하게는 상기 활성제와 상호작용하지 않는다. 상기 계면활성제로서 상기 조성물에 세제 및 발포성을 주는 세제 물질을 적용하는 것이 바람직하다. 음이온성 계면활성제의 적절한 예는 수소화된 코코넛유 지방산의 모노설페이트 모노글리세라이드의 나트륨염과 같은, 높은 지방산 모노글리세라이드 모노설페이트의 수용성 염, 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 높은 알킬 설페이트, 나트륨 두데실 벤젠 설포네이트와 같은 알킬 아릴 설포네이트, 높은 알킬설포-아세테이트, 1,2-디하이드록시 프로판 설포네이트의 높은 지방산 에스터, 및 지방산, 알킬 또는 아실 라디칼에 12 내지 16개의 탄소를 가지는 것과 같은, 낮은 지방족 아미노 카르복실산 조성물의 상당히 포화된 높은 지방족 아실 아미드, 및 이와 같은 것이다. 마지막으로 언급된 마이드의 예로는 비누 또는 유사한 높은 지방산 물질로부터 상당히 자유로운 N-라우로일 사코신, 및 나트륨, 칼륨, 및 N-라우로일, N-미리스토일, 또는 N-팔미토일 사코신의 에탄올아민 염이 있다. 본 발명의 구강 조성물에서의 이러한 사코나이트 혼합물의 사용은 이러한 물질이 탄수화물 분해와 더불어 산성 용액에서 치아 에나멜의 용해도에 감소를 일으키기 때문에 구강에서 산 형성의 억제에서 연장된 방해 효과를 나타내므로 특히 이롭다. 사용에 적절한 수용성 비이온성 계면활성제의 예로는 긴 소수성 사슬을 가진 그것들과 반응하는 다양한 반응적인 수소-함유 혼합물로 에틸렌 옥사이드의 축합물이 있고 (예를 들면 약 12 내지 20개의 탄소 원자의 지방족 사슬), 상기 축합물("ethoxamers")은 지방산, 지방알코올, 지방아미드, 폴리하이드록시알코올(예를 들면 솔비탄 모노스테아레이트) 및 폴리프로필렌옥사이드(예를 들면 플루로닉 물질)로 된 폴리(에틸렌 옥사이드)의 축합물과 같은, 친수성 폴리옥시에틸렌 모이어티를 포함한다.

[0149] 상기 계면활성제는 전형적으로 중량에 의해 약 0.1 ~ 5%의 양으로 존재한다. 상기 계면활성제는 본 발명의 상기 활성제의 용해를 도울 수 있고 그것에 의해 필요한 용해 습윤제의 양을 줄일 수 있다는 것이 주목할 만하다.

[0150] 다양한 다른 물질들이 미백제, 보존제, 실리콘, 클로로필 혼합물 및/또는 유레아(asurea), 디아모늄 포스페이트와 같은 암모니아와 화합된 물질, 및 이들의 혼합물과 같은 본 발명의 구강 조제물질에 통합될 수 있다. 존재하는, 이러한 보조제들은, 원하는 성질 및 특징에 상당히 불리하게 영향을 미치지 않는 양으로 상기 조제물질에 통합된다.

[0151] 또한 임의의 적절한 향미제 또는 감미료 물질이 사용될 수 있다. 적절한 향미제 성분의 예로는 향유, 예를 들면 스피어민트, 페퍼민트, 윈터그린, 사사프라스, 클로브, 살비아, 유칼리나무, 마요라나, 실론계피나무, 레몬, 및 오렌지, 및 메틸살리실레이트의 기름이 있다. 적절한 감미제는 자당, 유당, 맥아당, 솔비톨, 자일리톨, 시클라멘산나트륨, 페릴라르틴, AMP(아스파틸페닐알라닌, 메틸에스터), 사카린, 및 이와 같은 것을 포함한다. 적절하게는, 향미제 및 감미제는 약 0.1% 내지 5% 이상의 상기 조제물질로부터 각각 또는 함께 포함할 수 있다.

[0152] 구강에 사용을 위한 조성물은 약학적 조성물의 제조에 대한 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고 이러한 조성물은 약학적으로 고상하고 입에 맞는 조제물질을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 물질을 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적절한 비독성의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 혼합물에 활성 성분을 포함한다. 이러한 첨가제는 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 젖당, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은, 삼입 희석액; 예를 들어, 옥수수 녹말, 또는 알긴산과 같은 과립화제 및 붕괴제; 예를 들어 녹말, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제, 및 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석과 같은 윤활제일 수 있다. 상기 정제는 코팅되지 않을 수 있거나 또는 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시켜서 더 긴 시간 동안 유지되는 작용을 제공하는 알려진 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

- [0153] 또한 구강에 사용을 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐로서 나타낼 수 있고 여기에 상기 활성성분이 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 고령토와 같은, 삼입 고체 희석제와 함께 혼합되거나, 또는 연질 젤라틴 캡슐로서 여기에는 상기 활성성분이 예를 들면 땅콩기름, 액체 파라핀 또는 올리브유와 같은, 물 또는 기름 매질과 혼합된다.
- [0154] 수성 현탁액은 혼합물에 수성 현탁액의 제조에 적절한 첨가제와 함께 활성물질을 포함할 수 있다. 이러한 첨가제는 예를 들면 나트륨카르복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드로프로필메틸셀룰로즈, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아카시아 고무와 같은 현탁화제이고; 분산제 또는 습윤제는 자연적으로 발생하는 인지질, 예를 들면, 레시틴, 또는 지방산을 가진 알킬렌 옥사이드의 축합물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 긴 사슬 지방족 알코올을 가진 에틸렌 옥사이드의 축합물, 예를 들면 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 지방산 및 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레레이트와 같은 헥시톨에서 유래한 부분적 에스터를 가진 에틸렌 옥사이드의 축합물, 또는 지방산 및 헥시톨 안하이드라이드에서 유래한 부분적 에스터를 가진 에틸렌 옥사이드의 축합물, 예를 들면 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레레이트일 수 있다.
- [0155] 또한 상기 수성 현탁액은 하나 또는 그 이상의 보존제, 예를 들면 에틸과 같은, 벤조에이트, 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조산, 하나 또는 그 이상의 착색제, 하나 또는 그 이상의 향미제, 및 자당 또는 사카린과 같은, 하나 또는 그 이상의 감미제를 포함할 수 있다.
- [0156] 유질 현탁액은 예를 들어 낙화생유, 올리브유, 세서미유 또는 코코넛유와 같은 식물성 기름, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄오일에 활성성분을 현탁시킴으로써 제형화할 수 있다. 상기 유질 현탁은 증점제, 예를 들면 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 포함할 수 있다. 상기 나타낸 감미제, 및 향미제는 입에 맞는 구강 조제 물질을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다.
- [0157] 추가적 관점에 있어서, 본 발명은 개체로부터 유래된 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(P. gingivalis) 항체를 검출하기 위해 상기 기재된 키메라 또는 융합 단백질의 이용을 포함하는, 상기 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 진단 또는 모니터링 방법을 제공한다.
- [0158] 여전히 또 다른 관점에 있어서, 본 발명은 개체로부터 유래된 생물학적 시료에서 항-P. 진지발리스(P. gingivalis) 항체를 검출하기 위해 상기 기재된 항체의 이용을 포함하는, 상기 개체 내 P. 진지발리스(P. gingivalis)-관련 증상 또는 질환의 진단 또는 모니터링 방법을 제공한다.
- [0159] 여전히 또 다른 관점에서, 본 발명은 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 포함하는 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대한 면역 반응을 유도하는 펩티드를 제공한다. 하나의 실시태양에 있어서, 상기 펩티드는 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나와 상동적인 서열을 갖는다. 상기 펩티드는 5 내지 40 아미노산 길이를 가질 수 있다.
- [0160] 여전히 또 다른 관점에서, 본 발명은 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 갖는 펩티드를 암호화하는 핵산을 제공한다.
- [0161] 여전히 또 다른 관점에서, 본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대해 면역 반응을 유도할 수 있는 키메라 또는 융합 단백질을 제조하기 위한 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 갖는 펩티드, 또는 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 갖는 펩티드를 암호화하는 핵산의 용도를 제공한다.

[0162] 여전히 또 다른 관점에서, 본 발명은 P. 진지발리스(P. gingivalis)에 대해 면역 반응을 유도할 수 있는 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 갖는 펩티드, 또는 서열번호: 17, 18, 25 및 26 중 하나로 나타낸 서열을 갖는 펩티드를 암호화하는 핵산의 용도를 제공한다. 하나의 실시태양에 있어서, 상기 펩티드는 하기를 포함하는 두 번째 펩티드와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여된다:

[0163] (i) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Lys-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0164] (ii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 Arg-X-단백질분해효소의 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체; 또는

[0165] (iii) P. 진지발리스(P. gingivalis)의 HagA 어드헤신(adhesin) 도메인의 서열과 같거나, 또는 상동적인 서열의 일부, 또는 전체.

표 3

서열 번호	아미노산 서열	단편
1	LNTGV[G/S]FANYTAHGSET[S/A]WADP[S/L][L/M]T[A/T][T/S]Q[V/L]KALTNK[D/N]K	Kgp[432-468]
2	FNGGISL[V/A]NYTGHGSETAWGTSHFGTTHVKQLTNSNQ	RgpA[426-462]
3	VSFANYT	
4	VGFSANYT	
5	GVSFANYT	
6	GVGFANYT	
7	VSFANYTA	
8	VGFSANYTA	
9	ETAWAD	
10	ETSWAD	
11	TAWADP	
12	TSWADP	

[0166]

표 4

서열 번호	아미노산 서열	단편
13	SETAWAD	
14	SETSWAD	
15	ETAWADP	
16	ETSWADP	
17	TAWADPL	
18	TSWADPL	
19	GSETAWAD	
20	GSETSWAD	
21	SETAWADP	
22	SETSWADP	
23	ETAWADPL	
24	ETSWADPL	
25	TAWADPLL	
26	TSWADPLL	
27	LNTGV[G/S]FANYTAHGSET[S/A]WADP[S/L]	KAS1
28	NTGV[G/S]FANYTAHGSET[S/A]WADP[S/L][L/V][A/T][T/S]]Q[V/L]KALTNK[D/N]K	KAS2
29	V[G/S]FANYTAHGSET[S/A]WADP[S/L][L/V]	KAS3
30	LNTGVSFANYTAHGSETAWADP	PAS1K
31	FNGGISL[V/A]NYTGHGSETAWGTSH	RAS1
32	NGGISL[V/A]NYTGHGSETAWGTSHFGTTHVKQLTNSNQ	RAS2
33	ISL[V/A]NYTGHGSETAWGTSHF	RAS3
34	FNGGISLANYTGHGSETAWGT	PAS1R
35	ANEAKVLAADNVWGDNTGYQFLLDADHNTFGSVIPATG PLFTGTASSNLYSANFEYLIPANADPVVTTQNIIVTGQGEV VIPGGVYDYCITNPEPASGKMWIAGDGGNQPARYDDFTF EAGKKYFTMRRAGMGDGTDMVEDDSPASYTYTVYRD GTKIKEGLTATTFEEDGVAAGNHEYCVEVKYTAGVSPKV CKDVTVEGSNEFAPVQNLTGSSVGQKVTWKWDAPNGTP NPNPNPNPNPGTTLSESFENGIPASWKTIDADGDGHGW KPGNAPGIAGYNSNGCVYSESFGLGGIGVLTPDNYLITPA LDLPNGGKLTFWVCAQDANYASEHYAVYASSTGNDASN FTNALLEETITA	KA1

[0167]

표 5

서열 번호	아미노산 서열	단편
36	FLLDADHNTFGSVIPATGPLFTGTASSNLYSANFEYLIPAN ADPVVTTQNIIVTGQGEVVIPGGVYDYCITNPEPASGKMW IAGDGGNQPARYDDFTFEAGKKYFTMRRAGMGDGTDM EVEDDSPASYTYTVYRDGTIKEGLTATTFEEDGVAAGN HEYCVEVKYTAGVSPKVCKDVTVEGSNEFAPVQNLTS SVGQKVTWKWDAPNGTPNPNPNPNPGTTLSESF	KsA1
37	WGDNTGYQFLLDADHNTFGSVIPATGPLFTGTASSNLYS ANFEYLIPANADPVVTTQNIIVTGQGEVVIPGGVYDYCITN PEPASGKMWIAGDGGNQPARYDDFTFEAGKKYFTMRR AGMGDGTDMEVEDDSPASYTYTVYRDGTIKEGLTATTF EEDGVAAGNHEYCVEVKYTAGVSPKVCKDVTVEGSNEF APVQNLTS SVGQKVTWKWDAPNGTPNPNPNPNPNPGT TLSESFENGIPASWKTIDADGDGHGWKPGNAPGIAGYNS NGCVYSESFGLGGIGVLTDPNYLITPALDLPNGG	KLA1
38	SGQAEIVLEAHDVWWDGSGYQILLDADHDQYGVIPSDT HTLWPNCVSPANLFAFEYTPENADPSCSPTNMIMDGT ASVNIPAGTYDFAIAAPQANAKIWIAGQGPTKEDDYVFEA GKKYHFLMKMGSGDGTTELISEGGGSDYTYTVYRDGT KIKEGLTATTFEEDGVATGNHEYCVEVKYTAGVSPKVCK DVTVEGSNEFAPVQNLTS AVGQKVTWKWDAPNGTPNP NPNPNPNPNPGTTLSESFENGIPASWKTIDADGDGHG WKPGNAPGIAGYNSNGCVYSESFGLGGIGVLTDPNYLIT PALDLPNGGKLTFWVCAQDANYASEHYAVYASSTGND A SNFTNALLEETITA	RA1
39	DDYVFEAGKKYHFLMKMGSGDGTTELISEGGGSDYTYT VYRDGTIKEGLTATTFEEDGVATGNHEYCVEVKYTAGV SPKVCKDVTVEGSNEFAPVQNLTS AVGQKVTWKWDAP NGTPNPNPNPNPNPNPGTTLSESF	RsA1
40	ADFTETFESSTHGEAPAEWTTIDADGDGQGWLCSSGQ LDWLTAHGGSNVSSFSWNGMALNPDNYLISKDVTGAT KVKYAVNDGFGPDHYAVMISKTGTNAGDFTVVFETP NGIN	KA2

[0168]

표 6

서열 번호	아미노산 서열	단편
41	PQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRHYNCSDLNYILLDDIQFT MGGSPPTDYYTYTVYRDGDKIKEGLTETTFEEDGVATGN HEYCVEVKYTAGVSPKKCVNVTNSTQFNPVQNLTAEQ APNSMDAILKWNAPAS	KA3
42	AEVLNEDFENGIPASWKTIDADGDGNNWTTTPPPGGSSF AGHNSAICVSSASYINFEGPQNPDNYLVTPELSLPGGGTL TFWVCAQDANYASEHYAVYASSTGNDASNFANALLEEVL TA	KA4
43	TVTAPEAIRGTRAQGTWYQKTVQLPAGTKYVAFRHFGC TDDFWINLDDVITSGNAPSYYTYIYRNTQIASGVTTETTY RDPDLATGFYTYGVKVVYPNGESALETATLNLTLADVTA QKPYTLTVVGKTIITVCQGEAMIDMNGRRLAAGRNTVV YTAQGGHYAVMVVDGKSYVEKLAVK	KA5
44	ADFTETFESSTHGEAPAEWTTIDADGDGQGWLCLSSGQ LDWLTAGGGTNVVSFSWNGMALNPDNYLISKDVTGAT KVKYYYAVNDGFGPDHYAVMISKGTNAGDFTVVFEETP NGIN	RA2
45	PQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRHYNCSDLNYILLDDIQFT MGGSPPTDYYTYTVYRDGDKIKEGLTETTFEEDGVATGN HEYCVEVKYTAGVSPKKCVNVTNSTQFNPVKNLKAQP DGGDWLKWEPASA	RA3
46	ANEAKVLAADNVWGDNTGYQFLLDADHNTFGSVIPATG PLFTGTASSDLYSANFESLIPANADPVVTTQNIIVTGQGEV VIPGGVYDYCITNPEPASGKMWIAGDGGNQPARYDDFTF EAGKKYFTMRRAGMGDGTDMEEVDDSPASYTYTVYRD GDKIKEGLTETTYRDAGMSAQSHHEYCVEVKYTAGVSPKV CVDYIPDGVADVTAQKPYTLTVVGKTIITVCQGEAMIDM NGRRLAAGRNTVVYTAQGGYYAVMVVDGKSYVEKLAI K	RA4

[0169]

표 7

서열 번호:	뉴클레오티드 서열	
47	GACCATGGCTCATCACCATCACCATCACAATACCGG AGTCAGCTTTGCA	KAS2- FOR
48	GACTCGAGTTATTTGTCCTTATTAGTGAGTGCTTTC	KAS2- REV
49	GACCATGGCTTGGGGAGACAATACGGGTAC	KLA1- FOR
50	GACTCGAGACCTCCGTTAGGCAAATCC	KLA1- REV
51	CCGTATTGTCTCCCATTTGTCCTTATTAGTGAGTGC TTTC	KAS2- KLA1- REV
52	CACTAATAAGGACAAATGGGGAGACAATACGGGTTA C	KAS2- KLA1- FOR
53	CATGGATCTGAGACCGCATGGGCTGATCCACTTTTC TTGTTGGATGCCGAT	KAS1- KsA1- FOR1
54	CCATGGCTTTGAATACCGGAGTCAGCTTTGCAAAC ATACAGCGCATGGATCTGAGACCGCA	KAS1- KsA1- FOR2
55	CTCGAGGAATGATTCCGAAAGTGTT	KAS1- KsA1- REV
56	CCATGGCTGATTATAGCTGGAATCCCAGGTAGTCA GCTTTGCAAACATATACA	multi- FOR1
57	CTTTGCAAACATATACAGCGCATGGATCTGAGACCGC ATGGGCTGATCCACTT	multi- FOR2
58	ATGGGCTGATCCACTTCTGAATTCTTATTGGGGCGA GATCGGCAATATTACC	multi- FOR3
59	GATCGGCAATATTACCCATATTGGTGCTCATTACGC TTGGGGAGACAATACG	multi- FOR4
60	CTCGAGACCTCCGTTAGGCAAATCCAATGCCGGTGT TATCAGATAGTTGTCA	multi-REV

[0170]

표 8

서열 번호:	아미노산 서열	전체 길이
61	MKNLNKFVSIALCSSLLGGMAFAQQTELGRNPNVRLLES TQQSVTKVQFRMDNLKFTEVQTPKGIGQVPTYTEGVNL SEKGMPTLPILSRSLAVSDTREMKVEVVSSEKFKKNVLI APSKGMIMRNEDPKKIPYVYGKTYSQNKFFPGEIATLDD PFILRDVRGQVWNFAPLQYNPVTKTLRIYTEITVAVSETSE QGKNILNKKGTAFAGFEDTYKRMFMNYEPGRYTPVEEKQ NGRMIVIVAKKYEGDIKDFVDWKNQRGLRTEVKVAEDIA SPVTANAIQQFVKQEYEKEGNDLTYVLLIGDHKDIPAKITP GIKSDQVYGQIVGNDHYNEVFIGRFSCESKEDLKTQIDRT IHYERNITTEDKWLQALCIASAEAGGPSADNGESDIQHE NVIANLLTQYGYTKIHKCYDPGVTPKNIIDAFNGGISLANYT GHGSETAWGTSHFGTTHVKQLTNSNQLPFIFDVACVNG DFLFSMPCFAEALMRAQKDGKPTGTVAIIASTINQSWAS PMRGQDEMNEILCEKHPNNIKRTFGGVTMNGMFAMVEK YKKGGEKMLDTWTVFGDPSLLVRTLVPKMQVTAPAQI NLTDASVNVSCDYNGAIIATISANGKMFSAVVENGATATI NLTGLTNESTLTLTVVGYNKETVIKTINTNGEPNPYQPV NLTATTQGGKVTCLKWDAPSTKTNATTNTARSVDGIRELV LLSVSDAPELLRSGQAEIVLEAHDVWNDGSGYQILLDAD HDQYGVQVPSDHTLWPNCVSPANLFAFFEYTVPENAD PSCSPTNMIMDGTASVNIPAGTYDFAIAAPQANAKIWIAG QGPTKEDDYVFEAGKKYHFLMKKMGSGDGTETISEGG GSDYTYTVYRDGTIKIEGLTATTFEEDGVATGNHEYCVE VKYTAGVSPKVCKDVTVEGSNEFAPVQNLTGSAVGQKV TLKWDAPNGTPNPNPNPNPNPNPGTTTLESFENGIPA SWKTIDADGDGHGWKPGNAPGIAGYNSNGCVYSESFG LGGIGVLTDPNYLITPALDLPNGGKLTFWVCAQDANYAS EHYAVYASSTGNDASNFTNALLEETITAKGVRSPEAMRG RIQGTWRQKTVDLPAQTKYVAFRHFQSTDMFYIDLDEVE IKANGKRADFTETFESSTHGEAPAEWTTIDADGDGQGW LCLSSGQLDWLTAHGGTNVSSFSWNGMALNPDNYLIS KDVTGATKVKYYYAVNDGFPGDHYAVMISKTGTNAGDF TVVFEETPNGINKGGARFGLSTEADGAKPQSVWIERTVD LPAGTKYVAFRHYNCSDLNYILLDDIQFTMGGSPTPTDY TYTVYRDGTIKIEGLTETTTFEEDGVATGNHEYCVEVKYT AGVSPKKCVNVTVNSTQFNPVKNLKAQPDGGDVVLKW EAPSAKKTGSREVKRIGDGLFVTIEPANDVRANEAKVV LAADNVWGDNTGYQFLLDADHNTFGSVIPATGPLFTGTA SSDLYSANFESLIPANADPVVTTQNIIVTGQGEVVIPGGV YDYCITNPEPASGKMWIAGDGGNQPARYDDFTFEAGKK YTFTMRRAGMGDGTDMEEVDDSPASYTYTVYRDGTIKI EGLTETTYRDAGMSAQSHCYCDEVKYTAGVSPKVCVDY IPDGVADVTAQKPYTLTVVGKTTITVTCQGEAMIDMNGR RLAAGRNTVVYTAQGGYYAVMVVVDGKSYVEKLAIK	RgpA

[0171]

표 9

서열 번호:	아미노산 서열	전체 길이
62	MRKLLLLIAASLLGVGLYAQSAKIKLDAPTTRTTCTNNSF KQFDASFSFNEVELTKVETKGGTFASVSIPGAFPTGEVG SPEVPAVRKLIAPVVGATPVVRVKSFTQVYSLNQYGSE KLMPHQPSMSKSDDEKVPFVYNAAAYARKGFVGQELT QVEMLGTMRGVRIALTINPVQYDVVANQLKVRNNIEIEV SFQGADEVATQRLYDASFSPYFETAYKQLFNRDVYTDH GDLYNTPVRMLVAGAKFKEALKPWLTWKAQKGFYLDV HYTDEAEVGTNASIKAFIHKKYNDGLAASAAPVFLALVG DTONVISGEKGKTKKVDLYSAVDGDYFPEMYTFRMS ASSPEELTNIIDKVLMEKATMPDKSYLEKVLIIAGADYS WNSQVGQPTIKYGMQYYNQEHGYTDVYNLYLKAPYTG CYSHLNTGVSFANYTAHGETAWADPLLTSQLKALTNK DKYFLAIGNCCITAQFDYVQPCFGEVITRVKEKGAYAYIG SSPNSYWGEDYYWSVGANAVFGVQPTFEGTSMGSYDA TFLEDSYNTVNSIMWAGNLAATHAGNIGNITHIGAHYYW EAYHVLGDGSMVMPYRAMPKNTNTYTLPASLPQNQASYSI QASAGSYVAISKDGVLYGTGVANASGVATVSMTKQITEN GNYDVITRSNYLPVIKQIQVGEPSPYQPVSNLTATTQG QKVTLKWEAPSAKKAEGSREVKRIGDGLFVTIEPANDVR ANEAKVVLAADNVWGDNTGYQFLLDADHNTFGSVIPAT GPLFTGTASSNLYSANFEYLIPANADPVVTTQNIIVTGGQ EUVIPGGVYDYCITNPEPASGKMWIIAGDGGNQPARYDD FTFEAGKKYFTMRRAGMGDGTDMEDDSDPASYYTYTV YRDGTKIKEGLTATTFEEDGVAAGNHEYCVVVKYTAGVS PKVCKDVTVEGSNEFAPVQNLTGSSVGQKVTWKDAPN GTPNPNPNPNPNPGTTLSESFENGIPASWKTIDADGDG HGWKPGNAPGIAGYNSNGCVYSEFGLGGIGVLTPDNY LITPALDLPNGGKLTFWVCAQDANYASEHYAVYASSTGN DASNFTNALLEETITAKGVRSPKAIRGRIQGTWRQKTVDL PAGTKYVAFRHFQSTDMFYIDLDEVEIKANGKRADFTET FESSTHGEAPAEWTTIDADGDGQGWLCSSGQLDWLT AHGGSNVVSSFSWNGMALNPDNYLISKDVTGATKVYY YAVNDGFPGDHYAVMISKGTNAGDFTVFEETPNGINK GGARFGLSTEANGAKPQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRH YNCSDLNYILLDDIQFTMGGSPTPTDYTYTVYRDGTKIKE GLTETTFEEDGVATGNHEYCVVVKYTAGVSPKKCVNVT VNSTQFNPVQNLTAEQAPNSMDAILKWNAPASKRAEVL NEDFENGIPASWKTIDADGDGNNWTTTPPPGGSSFAGH NSAICVSSASYINFEGPQNPDNYLVTPELSLPGGGTLTF WVCAQDANYASEHYAVYASSTGNDASNANALLEEVL AKTVVTAPEAIRGTRAQGTWYQKTVQLPAGTKYVAFRH FGCTDFFWINLDDVITSGNAPSYYTYIYRNNTQIASGVT ETTYRDPDLATGFYTYGVKVVYPNGESALETATLNITSLA DVTAKQPYTLTVGKTITVTCQGEAMIDMNGRRRLAAGR NTVVYTAQGGHYAVMWWVDGKSYVEKLAVK	Kgp

[0172]

표 10

서열 번호:	아미노산 서열	전체 길이
63	MRKLNSLFLSLAVLLSLLCWGQTAAQGGPKTAPSVTHQ AVQKGIRTSKAKDLRDPPIAGMARIILEAHDVWEDGTGY QMLWDADHNQYGASIPESFWFANGTIPAGLYDPFEYK VPVNADASFSPTNFVLDGTASADIPAGTYDYIINPNPGII YIVGEGVSKGNDYVVEAGKTYHFTVQRQGPDAASVWV TGEGGNEFAPVQNLQWSVSGQTVTLTWQAPASDKRTY VLNESFDTQTLPNGWTMIDADGDGHNWLSINVYNTAT HTGDGAMFSKSWTASSGAKIDLSPDNYLVTPKFTVPEN GKLSYWWSSQEPWITNEHYGVFLSTTGNEAANFTIKLEE TLGSGKPAPMNLVKSEGVKAPAPYQERTIDLSAYAGQO VYLAFRHFGCTGIFRLYLDDVAVSGEGSSNDYTYTVYRD NVVIAQNLTTTFNQENVAPGQYNYCVEVKYTAGVSPKV CKDVTVEGSNEFAPVQNLGSAVGQKVTWKWDAPNGTP NPNPGTTTTLSESFENGIPASWKTIDADGDGNNWTTTPPP GGSSFAGHNSAICVSSASYINFEGPQNPDNYLVTPELSL PNGGTLTFWVCAQDANYASEHYAVYASSTGNDASNFA NALLEEVLTAKTVVTAPPAIRGTRVQGTWYQKTQVLPAG TKYVAFRHFCTDFFWINLDDVEIKANGKRADFTETFES STHGEAPAEWTTIDADGDGQGWLCSSGQLGWLTAHG GTNVVASFSWNGMALNPDNYLISKDVTGATKVKYYYAV NDGFGPDHYAVMISKTGTNAGDFTVVFETPNGINKGG ARFGLSTEANGAKPQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRHYN CSDLNYILLDDIQTMTGGSPTPTDYTYTVYRDGTKIKEGL TETTFEEDGVATGNHEYCVEVKYTAGVSPKECVNVTVD PVQFNPVQNLGSAVGQKVTWKWDAPNGTPNPNPGTTT LSESFENGIPASWKTIDADGDGNNWTTTPPPGGTSFAG HNSAICVSSASYINFEGPQNPDNYLVTPELSLPNGGTLTF WVCAQDANYASEHYAVYASSTGNDASNANALLEEVL AKTVVTAPPAIRGTRVQGTWYQKTQVLPAGTKYVAFRHF GCTDFFWINLDDVEIKANGKRADFTETFESSTHGEAPA EWTTIDADGDGQGWLCSSGQLDWLTAHGGTNNVASF SWNGMALNPDNYLISKDVTGATKVKYYYAVNDGFGPDH YAVMISKTGTNAGDFTVVFETPNGINKGGARFGLSTEA NGAKPQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRHYNCSDLNYILL DIQFTMTGGSPTPTDYTYTVYRDGTKIKEGLTETTFEEDG VATGNHEYCVEVKYTAGVSPKECVNVTVDPVQFNPVQNL LTGSAVGQKVTWKWDAPNGTPNPNPGTTTTLSESFENGIP ASWKTIDADGDGNNWTTTPPPGGTSFAGHNSAICVSSA SYINFEGPQNPDNYLVTPELSLPNGGTLTFWVCAQDAN YASEHYAVYASSTGNDASNANALLEEVLTAKTVVTAPPA AIRGTRVQGTWYQKTQVLPAGTKYVAFRHFCTDFFWI NLDDVEIKANGKRADFTETFESSTHGEAPAEWTTIDADG DGQGWLCSSGQLGWLTAHGGTNNVASFWSWNGMALN PDNYLISKDVTGATKVKYYYAVNDGFGPDHYAVMISKTG TNAGDFTVVFETPNGINKGGARFGLSTEANGAKPQSV WIERTVDLPAGTKYVAFRHYNCSDLNYILLDDIQTMTG SPTPTDYTYTVYRDGTKIKEGLTETTFEEDGVATGNHEY CVEVKYTAGVSPKECVNVTINPTQFNPVQNLTAEQAPNS MDAILKWNAPASKRAEVLNEDFENGIPASWKTIDADGDG NNWTTTPPPGGSSFAGHNSAICVSSASYINFEGPQNPD NYLVTPELSLPNGGTLTFWVCAQDANYASEHYAVYASS TGNDASNANALLEEVLTAKTVVTAPPAIRGTRVQGTWY QKTQVLPAGTKYVAFRHFCTDFFWINLDDVITSGNAP SYTYTIYRNNTQIASGVTTETTYRDPDLATGFYTYGVKVVY PNGESAIETATLNTSLADVTAQKPYTLTVVGKTITVTCQG EAMIYDMNGRRRLAAGRNTVYTAQGGHYAVMWWVDGK SYVEKLAVK	HagA

[0173]

표 11

서열 번호	아미노산 서열	단편
64	D[S/Y][Y/S]WN[P/S][K/Q][I/V]	KAS4
65	NSYWGED	KAS5
66	IGN[V/I]THIGAHY	KAS6
67	EGGPSADN	RAS4
68	[N/D]Q[S/Y]WA[S/P]P	RAS5
69	PVSNLTATTGGQKVTWKWDAPST	ABM1 - RgpA _{cat}
70	PVSNLTATTGGQKVTWKWEAPSA	ABM1- Kgpcat
71	PVQNLTGSSVGQKVTWKWDAPST	ABM1- KgpA1
72	PVQNLTGSAVGQKVTWKWDAPNG	ABM1 - RgpA1 & RgpAA3
73	PVKNLKAQPDGGDVWLKWEAPSA	ABM1 - HagAA1*/ **
74	PVQNLTAEQAPNSMDAILKWNAP	ABM1 - KgpA3 & HagAA3
75	PVQNLTQWSVSGQTVTLTWQAPAS	ABM2 - HagAA1
76	YTYTVYRDGTKIKEGLTETTFEEDGVA	ABM2 - ABM2 - RgpAA4
77	YTYTVYRDNVVIAQNLTATTFNQENVA	ABM2 - HagA1*
78	YTYTVYRDGTKIKEGLTA/ETTFEEDGVA	ABM2 All other adhesins
79	PNGTP(NP) ₁₋₆ GTT(T)LSESF	ABM3- All adhesins

[0174]

표 12

서열 번호	아미노산 서열	단편
80	GGPKTAPSVTHQAVQKGIRTSKAKDLRDPAGMARIILE AHDVWEDGTGYQMLWDADHNQYGASIPESFWFANGTI PAGLYDPFEYKVPVNADASFPTNFVLDGTASADIPAGTY DYVIINPNPGIIVGEGVSKGNDYVVEAGKTYHFTVQRQ GPGDAASVVVTGEGGNEFAPVQNLQWSVSGQTVTLTW QAPASDKRTYVLNESFDTQTLPNGWTMIDADGDGHNWL STINVYNTATHTGDGAMFSKSWTASSGAKIDLSPDNYLVT PKFTVPENGKLSYVWSSQEPWTNEHYGVFLSTTGNEAA NFTIKLLEETLGSG	HagA1 [26-351]
81	APAPYQERTIDLSAYAGQQVYLAFRHFGCTGIFRLYDDV AVSGEGSSNDYTYTVYRDNVIAQNLATTFNQENVAPG QYNYCVEVKYTAGVSPKVCKDVTVEGSNEFAPVQNLTG SAVGQKVTLKWDAPNGTPNPNGTTTLESFENGIPASW KTIDADGDGNNWTTTPPPGGSSFAGHNSAICVSSASYIN FEGPQNPDNYLVTPELSLPGGTLTFWVCAQDANYASE HYAVYASSTGNDASNFANALLEEVLTA	HagA1* [366-625]
82	PQSVWIERTVDLPAGTKYVAFRHYNCSDLNILLDDIQFT MGGSPTPTDYTYTVYRDGDKIKEGLTETTFEEDGVATGN HEYCVVEVKYTAGVSPKECVNVTVDPVQFNPVQNLTGSA VGQKVTLKWDAPNGTPNPNGTTTLESFENGIPASWKT IDADGDGNNWTTTPPPGGTSFAGHNSAICVSSASYINFE GPQNPDNYLVTPELSLPGGTLTFWVCAQDANYASEHY AVYASSTGNDASNFANALLEEVLTA	HagA1** [820-1077] or HagA1** [1272-1529]
83	PYQPVSNLATTQGG	ABM1[436-450]
84	EGLTATTFEEDGVAA	ABM2 [672-686]
85	GTPNPNPNPNPNGT	ABM3 [455-471]

[0175]

[0176]

추가로 본 발명은 예시의 방식으로 포함되는 하기의 실시예에 의해 설명되어지나, 본 발명이 이에 제한되지는 않는다.

[0177]

실시예 1

[0178]

방법 및 재료.

[0179]

박테리아 균주 및 성장 조건. 포피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*) W50의 동결건조 배양은 5 ug/ml 헤민(haemin), 0.5ug/ml 시스테인(cysteine)이 보충된 용혈시킨 말 혈액 한천 플레이트에서 37℃에서 혐기적으로 배양하였다(HB 한천, < 10 계대). 3-4일 후에 콜로니들은 5 ug/ml 헤민(haemin), 0.5 ug/ml 시스테인(cysteine)이 포함된 브레인 하트 인퓨전(brain heart infusion) 배지에 접종을 위해 사용하였다(1). 계대 배양은 MK3 혐기성 세균배양 작업대(Don Whitley Scientific Ltd., Adelaide, Australia)에서 혐기적으로 배양

하였다. 세포는 대수증식기 동안에 원심분리(7500 g, 30 min, 4℃)에 의해 수득하였고 혐기성 세균배양 작업대에서 PG 완충용액(50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, and 5 mM cysteine-HCl, pH 8.0)으로 두 번 세척하였다. 계대 배양의 성장은 분광 광도계(model 295E, Perkin-Elmer)를 사용하여 650 nm에서 모니터링하였다. 배양 순도는 그람 염색, 현미경 시험 및 슬롯(slot)에 따른 다양한 생화학적 시험을 통해 일상적으로 체크하였다(2).

- [0180] 어드헤신(adhesin) 서열 및 Kgp 단백질분해효소 서열이 N-말단에 추가된 어드헤신(adhesin) 서열을 포함한 pET28 컨스트럭트(construct)의 제조. Kgp 잔기를 제시하는 펩티드 및 상기 활성 부위(active site, AS)와 KgpA1 어드헤신(adhesin)(A1) 도메인의 키메라 펩티드는 pET 발현 벡터(Novagen)를 이용하여 hexa-his 태그(tag)를 갖는 재조합(r) 단백질로서 E.coli에서 과발현하였다. 상기 발현된 재조합 단백질은 rKAS2, 및 rKLA1 이고, 상기 재조합 키메라 단백질은 rKAS2-KLA1, rKAS1-KsA1 및 rKAS4-KAS3-KAS5-KAS6-KLA1이다(또한 multiKAS-KLA1이라 명명하였다). 다양한 A1 및 AS 도메인을 제시하는 아미노산 서열은 [표 1] 및 [표 2]에 기재하였다.
- [0181] kgp 유전자의 다양한 KAS 및 KA1 도메인은 [표 13 및 14]에서 목록화된 프라이머, Taq DNA 중합효소(Invitrogen) 및 PC-960 썬더 사이클러(thermal cycler)(Corbett Research Technologies)를 이용하여 각각 pNS1(pUC18내 3.5 kb BamHI lys 단편) 또는 P. 진지발리스(P. gingivalis) 게놈 DNA로부터 증폭하였다. KAS2-FOR 및 KAS2-REV 및 KLA1-FOR 및 KLA1-REV 프라이머 쌍은 하기의 반응 조건을 이용하여 각각 KAS2 및 KLA1을 암호화하는 PCR 단편을 제조하기 위해 사용되었다: 94℃, 3분, 94℃, 45초(변성); 62℃, 40초(어닐링, annealing) 및 72℃, 20초(증폭)로 하여 28 사이클(cycle)이 따르고, 최종 사이클로 72℃, 5분이 따른다.
- [0182] 상기 KAS2-KLA1 키메라 PCR 산물은 하기에 따라 스플라이싱 바이 오버랩 증폭(splicing by overlap extension, SOEing)에 의해 생산되었다: PCR 산물은 상기 기재된 조건을 이용하여 KAS2-FOR 및 KAS2-KLA1-chimera-REV 및 KAS2-KLA1-chimera-FOR 및 KLA1-REV 프라이머 쌍을 이용하여 생산하였다. 그런 다음, 상기 PCR 산물을 어닐링(anneal)하였고 최종 PCR은 KAS2-FOR 및 KLA1-REV 프라이머를 이용하여 수행하였다(94℃, 2분, 94℃, 30초; 50℃, 30초 및 72℃, 40초로 하여 28 사이클(cycle)이 따르고, 최종 사이클로 72℃, 5분이 따른다).
- [0183] KAS1-KsA1 PCR 산물의 제조는, KAS1-KsA1 PCR 산물을 생산하기 위해 KAS1-KsAI-FOR 프라이머 1 및 2 각각과 KAS1-KsAI-REV 프라이머를 이용한 두 번의 연속적인 PCR이 연속적으로 이루어졌다(반응 조건 94℃ 2분에 이어서, 94℃, 15초; 63℃, 30초 및 72℃, 2분으로 35 사이클이 따른다). KAS1-KsA1-FOR1 및 KAS1-KsA1-FOR2 프라이머들은 상기 이전 PCR 산물의 5'에 오버래핑(overlapping)된 3' 익스텐션(extension)을 포함한다.
- [0184] multiKAS-KLA1 PCR 산물의 제조는, multiKAS-KLA1 PCR 산물을 생산하기 위해 multi-FOR 프라이머 1, 2, 3 및 4 각각과 multi-REV 프라이머를 이용한 네 번의 연속적인 PCR이 연속적으로 이루어졌다(반응 조건은 95℃ 2분에 이어서, 98℃, 20초; 68℃, 1.5분으로 35 사이클이 따른다). 각각의 multi-FOR 프라이머는 상기 이전 PCR 산물의 5'에 오버래핑(overlapping)된 3' 익스텐션(extension)을 포함한다.
- [0185] KAS2, KLA1, KAS2-KLA1, KAS1-KsA1 및 multiKAS-KLA1을 암호화하는 PCR 단편 모두는 PCR 정제 컬럼(column)(Qiagene)을 이용하여 정제하고, TA 클로닝 벡터인, pGEM-T easy(Promega) 내로 라이게이션(ligate)하고, 제조사의 방법에 따라 E.coli JM109 내로 형질전환하였다. 정제된 재조합 pGemT-easy 컨스트럭트(construct)는 NcoI 및 XhoI으로 절단하고, NcoI/XhoI으로 절단된 pET28b(Novagen) 내로 방향성있게 클로닝하였고, 비발현 숙주인, E.coli JM109[DH5 α]내로 형질전환하였다. 상기 재조합 pET28 컨스트럭트(construct)는 정제하고, E.coli 발현 숙주인, BL21(DE3)[HMS174(DE3)](Novagen) 내로 형질전환하였으며, 제조사의 지시에 따라 50 ug 카나마이신(kanamycin)이 포함된 LB에서 선별하였다. 각각 인서트(insert)의 완전성은 DNA 서열 분석에 의해 확인되었다.

[0186]

상기 올리고뉴클레오타이드 프라이머(표 13 및 14)는 필요한 경우 제한 효소 부위, 정지 코돈 및 hexa-His Tag을 포함하여 고안되었다. rKAS2, rKLA1 및 rKAS2-KLA1를 위해 이용된 상기 프라이머들은 재조합 단백질에 hexa-his 태그(tag)에 더해 세 개의 아미노산 이상의 외래 암호화 서열의 포함을 제한할 수 있도록 고안되었다. 상기 rKAS1 및 N-말단 및 C-말단의 끝에 개별적으로, hexa-His 태그(tag)가 포함되도록 고안된 rKLA1은 N- 및 C-말단 모두에 hexa-his 태그(tag)을 가진 rKAS2-KLA1과 직접적으로 비교할 수 있다. rKAS1-KsA1 및 rmultiKAS-KLA1에서 His 태그(tag)는 C-말단에서 확인된다.

표 13

Kgp A1 및 AS의 다양한 단편 및 키메라(chimera)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 증폭에 이용된 올리고뉴클레오타이드 프라이머

재조합(r) 단백질	올리고	서열(5'-3')	특징(5'-3')
rKAS2	KAS2-FOR	GACCATGGCTCATCACCATCACC ATCACAATACCGGAGTCAGCTTT GCA (서열번호: 47)	GA buffer-NcoI (including ATG start)-CT-(His) ₆ -AS (nt 1992- 2012)
	KAS2-REV	GACTCGAGTTATTTGTCCTTATTA GTGAGTGCTTTC (서열번호: 48)	GA buffer-XhoI-TTA Stop-KAS1 (nt 2099-2075)
rKLA1	KLA1-FOR	GACCATGGCTTGGGGAGACAATA CGGGTTAC (서열번호: 49)	GA buffer-NcoI (including ATG start)-CT-A1 (nt 2946-2966)
	KLA1-REV	GACTCGAGACCTCCGTTAGGCAA ATCC (서열번호: 50)	GA buffer-XhoI-A1 (nt 3863- 3845)
rKAS2-KLA1	KAS2-KLA1-REV	CCGTATTGTCTCCCCATTTGTCCT TATTAGTGAGTGCTTTC (서열번호: 51)	A1 (nt 2961-2946)-KAS1 (nt 2099-2075)
	KAS2-KLA1-FOR	CACTAATAAGGACAAATGGGGAG ACAATACGGGTAC (서열번호: 52)	KAS1 (nt 2084-2099)-A1 (nt 2946-2966)
rKAS1-KsA1	KAS1-KsA1-FOR1	CATGGATCTGAGACCGCATGGG CTGATCCACTTTTCTTGTGGATG CCGAT (서열번호: 53)	AS (nt 2025-2057)-A1 (nt 2970- 2987)-
	KAS1-KsA1-FOR2	CCATGGCTTTGAATACCGGAGTC AGCTTTGCAAACTATACAGCGCA TGGATCTGAGACCGCA (서열번호: 54)	NcoI-CT-AS (nt 1989-2042)
	KAS1-KsA1-REV	CTCGAGGAATGATTCGGAAAGTG TT (서열번호: 55)	XhoI-A1(nt 3863-3844)

* 리신-특이적 시스테인 단백질분해효소 유전자 서열 등록 번호 U75366에서의 뉴클레오타이드(nt) 서열 번호

[0187]

표 14

Kgp A1 및 AS의 다양한 단편 및 키메라(chimera)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 증폭에 이용된 올리고뉴클레오타이드 프라이머

재조합(r) 단백질	올리고	서열(5'-3')	특징(5'-3')
multiKAS-KLA1	multi-FOR1	CCATGGCTGATTATAGCTGGAAT TCCCAGGTAGTCAGCTTTGCAA CTATACA (서열번호: 56)	NcoI-CT-KAS4 (nt 1857-1880)- KAS3 (nt 2001-2021)
	multi-FOR2	CTTTGCAACTATACAGCGCATG GATCTGAGACCGCATGGGCTGAT CCACTT (서열번호: 57)	KAS3 (nt 2006-2057)
	multi-FOR3	ATGGGCTGATCCACTTCTGAATT CTTATTGGGGCGAGATCGGCAAT ATTACC (서열번호: 58)	KAS3 (nt 2042-2060)-KAS5 (nt 2223-2240)-KAS6 (nt 2403- 2417)
	multi-FOR4	GATCGGCAATATTACCCATATTG GTGCTCATTACGCTTGGGGAGAC AATACG (서열번호: 59)	G-KAS6 (nt 2403-2435)-GCT (Ala spacer)-A1(nt 2946-2960)
	multi-REV	CTCGAGACCTCCGTTAGGCAAAT CCAATGCCGGTGTATCAGATAG TTGTCA (서열번호: 60)	Xho-A1 (nt 3863-3818)

* 리신-특이적 시스테인 단백질분해효소 유전자 서열 등록 번호 U75366
에서의 뉴클레오타이드(nt) 서열 번호

[0188]

[0189]

제조합 단백질의 발현 및 정제. 제조합 단백질은 이소프로필-베타-D-갈락토시다제(isopropyl-β-D-falactoside, IPTG)를 이용한 유도를 통해 pET28::KLA1(KAS2, KAS2-LA1, KAS1-SA1, multiKAS-KLA1) 컨스트럭트(construct)로부터 발현되었다. 모든 제조합 단백질은 6-His 태그(tag) 융합 단백질로 생산되었고, 변성 조건하에서 NI-NTA 정제 시스템(INvitrogen)을 이용하여 정제하였다. 구체적으로, E.coli(DE3) 단일 콜로니 형질 전환체는 37℃에서 회전식 진탕기로 하룻밤 동안 50 ug/ml 카나마이신(kanamycin)이 포함된 Luria-Bertani(LB) 액체 배지 20 ml에 접종하기 위해 이용하였다. 그 다음 이러한 접종체는 50 ug/ml 카나마이신(kanamycin)이 포함된 1L LB에 접종하기 위해 이용하였다. 이러한 배양액의 OD₆₀₀값이 0.1 mM 이소프로필(isopropyl) IPTG로 단백질 발현을 유도하기 전에 37℃에서 2시간 동안 200 rpm으로 회전하여 0.5-0.7(미드-로그(mid-log) 단계)에 도달하도록 놔두었다. 세포는 수확(7,500g)하고, 변성 결합 완충용액(8M Urea, 20 mM Sodium Phosphate pH 8.0 및 500 mM NaCl)에 채부유하고, 셋팅 3의 마이크로팁(microtip)을 갖는 Branson Sonifer 250 세포 디스rupter(disrupter)(Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT)를 이용하여 아이스(ice)에서 30초 간격으로 15초의 버스트(burst)를 3번 초음파 분쇄한 다음, 4℃에서 30분 동안 39,000 g로 원심분리하였다. 제조합 단백질은 사전 평형된 Ni-NTA 아가로스(agarose) 컬럼(column)에 로딩(loading)한 상등액으로부터 정제되었고, 그 다음 결합하지 않은 단백질을 용출하기 위해 변성 세척 완충용액(8M Urea, 20 mM Sodium Phosphate pH 6.0 및 500 mM NaCl)으로 세척하였다. 그 다음 상기 컬럼을 10배 부피의 결합 완충용액 B를 이용하여 세척하였고, 상기 제조합 단백질을 변성 용출 완충용액(8 M Urea, 20 mM Sodium Phosphate pH 6.0, 500 mM NaCl 및 0.5 M 이미다졸(Imidazole))으로 용출하였다. 정제된 단백질은 2M Urea-PBS에 대하여 투석하였고, -80℃에 보관하였다.

[0190]

제조합 단백질 시료(sample)은 SDS-PAGE로 분석하였고, 그 분자량을 ProtParam 온라인(<http://au.expasy.org/tools/protparam.html>)을 이용하여 측정하였다. 모든 시료의 단백질 농도는 표준물질로 BSA를 이용한 Bio-Rad 단백질 분석을 통해 결정하였다.

[0191] **면역화 및 마우스 치주염 모델.** 마우스 치주염 실험은 이전 제시된 방법에 따라 수행하였으며(3), 동물 실험은 대학 내 멜버른 윤리 위원회(Melbourne Ethics Committee)에서 승인받았다. 마이크로아이솔레이터(microisolator)에서 사육된 6-8주령의 BALB/c 마우스(각 군당 12 마우스)는 상기 재조합 단백질 또는 RgpA-Kgp 복합체, P. 진지발리스(P. gingivalis) 균주 W50 또는 PBS의 포르말린(formalin) 사멸 세포 2×10^9 중 하나를 각각 50 ug으로 피하에 주사하여(s.c. 100 ul) 면역화하였다; 각 항원은 불완전 프로인트 보조제(incomplete Freund's adjuvant, IFA)로 유화하였다. 30일 후에, 상기 마우스는 항원으로 부스트(boost)한 다음(s.c. 주사, IFA로 유화), 12일 후에 안구 뒤쪽 망상 조직으로부터 피를 뽑았다. 4일 후에, 상기 두 번째 면역화된 마우스에 멸균수에 녹인 1 mg/ml 카나마이신(kanamycin)(Sigma-Aldrich, New South Wales, Australia)을 임의로 7일 동안 처리하였다. 상기 항생제 처리 3일 후에, 마우스에 2%(wt/vol) 카복실 메틸 셀룰로스(carboxy methyl cellulose, CMC; Sigma-Aldrich, New South Wales, Australia)가 포함된 PG 완충용액(50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 , 및 5 mM cysteine-HCl, pH 8.0)에 녹인 1×10^{10} 개의 살아있는 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50(25 ul)으로 각 2일 동안 4번 입으로 접종하였고, 대조군은 2% (wt/vol) CMC만을 포함한 PG 완충용액으로 거짓 감염하였다. 상기 접종액은 혐기성 챔버(chamber)에서 준비하였고, 다음으로 상악 어금니 치아의 잇몸 여백에 즉시 적용하였다. 2주 후에, 마우스는 2% (wt/vol) CMC가 포함된 PG 완충용액에 들어 있는 살아있는 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50(25 ul) 1×10^{10} 세포를 또 다른 4 번의 복용(2일 간격)하도록 하였다. 각 접종액에서 상기 살아있는 박테리아의 수는 혈액 액천(agar)에서 계수를 통해 확인하였다. 마우스는 부드러운 파우더화된 음식물(Barastock, Australia)을 먹이로 주었고, 베딩(bedding)으로 이용되는 것을 막기 위해 높은 와이어 메쉬(mesh) 바닥으로 고정된 케이지(cage)에서 사육하였다. 마지막 복용 4주 후에, 마우스는 안구뒤쪽 망상 조직으로부터 피를 뽑고 죽였으며, 턱을 제거하고, 치조골 손상 측정에 이용한 반쪽(오른쪽) 및 실시간 PCR에 이용한 반쪽(왼쪽)을 위해 절반을 잘랐다.

[0192] 상기 오른쪽 턱 절반은 멸균수로 끓였고(1 분), 기계적으로 살을 발라내었으며, 2% (wt/vol) 수산화 칼륨(potassium hydroxide)에 담갔다(16 시간, 25℃). 그 다음 상기 턱 절반은 세척하였고(멸균수로 2 번), 3% (wt/vol) 수산화 칼륨(potassium hydroxide)에 담갔다(6 시간, 25℃). 상기 턱 절반을 세척한 후에(멸균수로 2번), 그것들은 0.1% (wt/vol) 수성 메틸렌 블루(methylene blue)로 염색하였고, 수평적 골 손실을 측정하기 위해 턱 절반 각각의 볼록의 디지털 이미지를 해부 현미경위에 설치된 OLYSIA BioReport 소프트웨어 버전 3.2(Olympus Australia Pty Ltd., New South Wales, Australia)를 이용한 Olympus DP12 디지털 카메라로 캡처하였다. 수평적 골 손실은 수평면에서 일어나는 손실이고, 치조정(ABC)에 수직인 크레스트(crest) 높이의 감소가 발생한다. 각 절반의 턱은 구강 어금니와 각 치아의 설측 교두가 겹치도록 정렬하였고, 상기 이미지는 각 이미지에 대해 표준화될 수 있도록 측정한, 프레임에서 마이크로미터 크기로 캡처하였다. 각 어금니 치아의 백악법랑질 경계로부터 ABC까지의 범위는 OLYSIA BioReport 소프트웨어 버전 3.2 이미지 소프트웨어를 이용하여 측정하였다. 골 손실의 측정은 무작위로 블라인드(blind) 방법을 이용한 단일 실험을 두 번 수행하여 측정하였다.

[0193] **ELISA에 의한 항체 서브클래스(subclass)의 확인.** 마우스 혈청의 서브클래스 항체 반응을 측정하기 위한, 효소 결합 면역흡착 분석(ELISAs)은 평평한 바닥의 폴리비닐(polyvinyl) 마이크로타이터(microtiter) 플레이트(Dynatech Laboratories, McLean, VA)의 웰에 코팅을 위해 0.1%(vol/vol) Tween 20이 포함된 인산화 완충용액 식염수(PBS)(0.01 M Na_2HPO_4 , 1.5 mM KH_2PO_4 , 0.15 M NaCl), pH 7.0(PBST) 내 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 5-ug/ml 용액을 이용하여 세 번 수행되었다. 코팅(coating) 용액을 제거한 후에, 2%(wt/vol) 탈지 분유 분말이 포함된 PBST를 비접착 플라스틱을 차단하기 위하여 상온에서 1시간 동안 각 웰에 첨가하였다. 각 웰을 PBST로 4 번 세척한 후, 0.5%(wt/vol) 탈지 분유가 포함된 PBST(SK-PBST)로 연속 희석한 마우스 혈청을 각 웰에 첨가하고 상온에서 16시간 동안 반응시켰다. 각 웰은 PBST로 6 번 세척한 후, SK-PBST내에서 1/2,000 희석된 마우스 IgM, IgA, IgG1, IgG2a, IgG2b, 또는 IgG3(Sigma, New South Wales, Australia)에 대한 염소 IgG를 첨가하고, 상온에서 2시간 동안 반응하도록 하였다. 플레이트를 PBST로 6 번 세척하고, SK-PBST로 1/5,000배 희석된 호스래디시 퍼옥시데이즈(호스래디시 퍼옥시데이즈(horseradish peroxidase))가 접합된 토끼 항-염소 면역글로불린(Sigma, New South Wales, Australia)을 각 웰에 첨가하고

상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 각 웰을 PBST로 6번 세척한 후에, 결합된 항체는 100ul의 ABTS 기질 [0.005%(vol/vol) 과산화수소가 포함된 80 mM 시트르산 내 0.9 mM 2,2'-azino-bis(3-ethylbenz-thiazoline-6) 술폰산, pH 4.0]을 각 웰에 첨가하여 검출하였다. 415nm의 광학 밀도에서 마이크로플레이트(microplate) 리더(reader)(Bio-Rad microplate reader, model 450)를 이용하여 측정되었다.

[0194] **SDS-PAGE 겔 전기영동 및 웨스턴 블랏팅(western blotting).** 재조합 단백질(10 ug)은 XCell surelock Mini-Cell 전기영동 시스템을 이용하여 분석하였다. 재조합 단백질은 20 ul의 환원 시료 완충용액(10%[wt/vol] SDS, 0.05%[wt/vol] 브로모페놀 블루(bromophenol blue), 25%[vol/vol] 글리세롤(glycerol), 및 0.05%[vol/vol] 2-머캅토에탄올(mercaptoethanol))과 혼합하였다. pH는 1.5 M Tris-HCl로 pH 8.0으로 보정하였고, 다음으로 상기 용액을 100℃에서 5분 동안 가열하였다. 재조합 단백질(10 ug/레인)을 Novex 12%(wt/vol) Tris-glycine 조립식 미니 겔에 로딩하였고, 전기영동은 Novex 전기영동 시스템(Novex, San Diego, CA)을 이용하여 30 내지 50 mA의 전류 및 125V의 전위차를 이용하여 수행하였다. 단백질은 0.25% w/v 쿠마시 블루(Coomassie blue) R250을 이용하여 시각화하였다.

[0195] **Kgp 단백질분해효소 활성 부위 펩티드(KAS-2) 서열의 에피토프(Epitope) 분석.** Lys 특이적 단백질분해효소 활성 부위 펩티드 KAS2(433-468 서열번호: 28)의 항체 결합 부위는 Fmoc 화학의 표준 고체상 펩티드 합성 방법을 이용한 멀티핀(multipin) 펩티드 합성 시스템(Chiron Technologies, Melbourne, Australia)에서 N-말단에 바이오티닐화되어 오버래핑(overlapping)된 8 개 잔기 펩티드의 합성을 통해 측정하였다. 0.1M PBS, pH 7.4 내 바이오티닐화 펩티드(5 ug/ml)는 스트렙타비딘(streptavidin)이 코팅된 플레이트(Nunc, NSW Australia)에 4℃에서 하룻밤 동안 결합시켰다. 상기 웰을 PBST로 4 번 세척한 후 플레이트에 결합된 펩티드의 에피토프 맵핑(mapping)은 0.1% v/v Tween 20이 포함된, 0.1 M PBS, pH 7.4에 1% w/v 탈지 분유 분말이 포함된 완충용액(SK-PBST)으로 1: 1000배 희석된 마우스 혈청을 이용하여 Chiron Technologies instructions에 따른 ELISA를 통해 수행하였다. 상기 웰은 PBST로 6 번 세척한 후에, 1:2000 희석한 마우스 IgG에 대한 염소 IgG(Sigma, New South Wales, Australia)를 SK-PBST에 첨가하고, 상온에서 2시간 동안 결합하도록 하였다. 플레이트는 PBST로 6번 세척하였고, SK-PBST내 1/5,000으로 희석된 호스래디시 퍼옥시데이즈(호스래디시 퍼옥시데이즈(horseradish peroxidase))가 접합된 토끼 항-염소 면역글로불린(Sigma, New South Wales, Australia)을 각 웰에 첨가하였고 상온에서 1시간 동안 반응하였다. 각 웰을 PBST로 6번 세척한 후에, 결합된 항체는 100ul의 ABTS 기질 [0.005%(vol/vol) 과산화수소가 포함된 80 mM 시트르산 내 0.9 mM 2,2'-azino-bis(3-ethylbenz-thiazoline-6) 술폰산, pH 4.0]을 각 웰에 첨가하여 검출하였다. 415nm의 광학 밀도에서 마이크로플레이트(microplate) 리더(reader)(Bio-Rad microplate reader, model 450)를 이용하여 측정되었다.

[0196] **통계학적 분석.** 골 손실 결과를 일원배치 분산분석법(ANOVA) 및 Dunnett's T3 방법(SPSS for Windows, 버전 12)을 이용하여 통계학적으로 분석하였다. 상기 IgA, IgM, 및 IgG 서브클래스 항체 타이터(titer)는 SPSS 소프트웨어(SPSS for Windows, 버전 12)를 이용한 스튜던트 f 방법(Student's f test)을 이용하여 통계학적으로 분석하였다.

[0197] **실시예 2**

[0198] **재조합 단백질의 분석 및 정제(KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1).** P. 진지발리스(P. gingivalis) 감염을 방어하기 위한 Kgp 어드헤신(adhesin) A1 도메인 단편 및 Kgp 단백질분해효소와 Kgp 어드헤신(adhesin) A1 도메인 단편 키메라의 능력을 분석하기 위하여, 본 발명자들은 재조합 단백질을 발현하고 정제하였다:-KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1. 재조합 단백질(KsA1 및 KLA1) 및 재조합 키메라 단백질(KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1)은 내포체(inclusion body)로부터 니켈 킬레이트 친화성 크로마토그래피(nickel chelate affinity chromatography)를 이용하여 정제하였고, 상기 정제된 단백질은 SDS-PAGE를 통해 분석하였다(도 1). 각각의 정제된 재조합 단백질은 KAS2-KLA1, KLA1, KsA1 및 KAS1-KsA1에 상응하는 분자량 40, 36, 31 및 32 kDa을 갖는 하나의 주요한 단백질 밴드로 구성되었고, 이러한 분자량은 ProtParam을 이용한 His-tag 재조합 단백질로 계산한 분자 질량과 상응한다. 재조합 단백질 KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1의 면역원성을 분석하기 위해 면역화된 마우스를 이용하였고, 상기 혈청은 KAS2 펩티드가 코팅된 플레이트 및 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발

리스(*P. gingivalis*) W50 세포가 코팅된 플레이트를 프로브(probe)하는데 사용하였다. 재조합 키메라 단백질 KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1 항혈청은 포르말린으로 사멸시킨 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) W50 세포(도 2B)뿐만 아니라, KAS2 특이적 항혈청(KAS2-디프테리아 독소이드 접합체)과 유사한 수준에서 KAS2 펩티드(도 2A)를 인지하기 위해 이용되었다. 하지만, 재조합 단백질 KLA1에 대한 항혈청만이 사멸시킨 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) W50 세포를 인지하였다(도 2B).

[0199] 실시예 3

[0200] **P. 진지발리스(*P. gingivalis*)로 치조골 손실을 유도한 마우스 치주염 모델에서 재조합 단백질(KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1) 면역화의 효과.** 재조합 단백질 KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1, 포르말린으로 사멸시킨 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 균주 W50 및 RgpA-Kgp 복합체는 Baker et al(4)에서 보고된 방법을 기본으로 한 치조골이 손실된 변형된 마우스 모델을 이용하여 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)에 의한 치조골 손실의 유도에 대한 보호 효과를 측정하고 비교하는데 이용되었다. 마우스는 각 재조합 단백질 KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 또는 KAS2-KLA1, RgpA-Kgp 복합체 또는 포르말린에 의해 사멸된 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 균주 W50(FK-W50) 세포 또는 PBS 보조제 단독으로 면역화되었고(0일 및 30일), 그 다음 살아있는 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) W50을 구강으로 처리하였다. 재조합 단백질, RgpA-Kgp 복합체 및 FK-W50 세포 모두의 면역화는 이러한 동물은 PBS 면역화군과 비교하여 현저히 줄어든 골 손실을 나타내므로($p < 0.001$), *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*)에 의해 유도된 치조골 손실에 대해 BALB/c 마우스를 보호하였다(도 3). 하지만 KAS2-KLA1으로 면역화된 마우스는 KLA1($p < 0.01$); KsA1($p < 0.001$), RgpA-Kgp 복합체($p < 0.001$), FK-W50 세포($p < 0.001$)로 면역화된 마우스 및 비-투여 마우스($p < 0.001$)보다 현저히 골 손실이 줄어들었다. KAS2-KLA1 및 KAS1-KsA1으로 면역화된 마우스 사이에서 골 손실은 현저한 차이를 나타내지 않았다. 게다가, KAS1-KsA1으로 면역화된 마우스는 비-투여 마우스($p < 0.01$) 및 RgpA-Kgp 복합체로 면역화된 마우스($p < 0.05$)에 비해 현저히 줄어든 골 손실을 나타내었지만, KsA1, KLA1, 및 FK-W50으로 면역화된 마우스와는 현저한 차이가 나타나지 않았다. KsA1, KLA1, RgpA-Kgp 복합체 및 FK-W50으로 면역화된 마우스 사이에는 현저한 골 손실의 차이가 나타나지 않았다.

[0201] 실시예 4

[0202] **마우스 치주염 모델에서 재조합 단백질(KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 및 KAS2-KLA1)의 면역화에 의해 유도된 항체 서브클래스 반응.** 살아있는 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 세포를 구강 접종하여 투여한 전과 후의 마우스에서 피를 뽑았고, 원심분리를 통해 혈청을 수집하였다. 도 4는 마우스 치주염 모델에서 각 면역원(KsA1, KLA1, KAS1-KsA1 또는 KAS2-KLA1 또는 포르말린으로 사멸시킨 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) 균주 W50(FK-W50) 세포)에 대한 포르말린으로 사멸시킨 *P. 진지발리스*(*P. gingivalis*) W50 세포의 항체 서브클래스 반응성을 나타낸다. 모든 방어 면역원은 FK-W50에 대하여 높은 IgG 항체 타이터를 유도하였다. 또한, IgG2a, IgG2b 및 IgG3 FK-W50 특이적 항체는 약한 면역반응성만을 갖고, 각 보호 면역원에 의해 유도된 뚜렷한 항체 서브클래스는 IgG1이었다(도 4). 구강 접종 전(도 4A) 및 후(도 4B) 모두에서 각 면역원에 의해 유도된 뚜렷한 항체 서브클래스는 IgG1이었다.

[0203] 실시예 5

[0204] **KAS2(433-468)의 에피토프 맵핑(mapping).** 오버래핑(overlapping)되고 바이오티닐화된 8개의 잔기 펩티드(하나의 오프셋(offset), 7개의 오버랩(overlap)이 합성되었고, 스트렙타비딘(streptavidin)이 코팅된 플레이트에 코팅을 위해 사용하였다. 그 다음 KAS1-KsA1, KAS2-KLA1 및 KAS2-디프테리아 독소이드 접합체(diphtheria toxoid conjugate)로 면역화된 마우스의 항혈청을 이용하여 항체 결합 에피토프를 확인하였다. 광학 밀도(415nm)에서 백그라운드(background) 위로 두 배 증가한 값을 양성 항체 반응으로 간주하였다(OD 한계값). 상기 항혈청은 서열번호 28로부터 유래한 하기의 펩티드 서열을 인지하였고, 즉 KAS2-KLA1는 펩티드 435-442, 447-454 및 448-455를 인지하는 반면(ID 한계값 = 0.07, 도 5A), KAS1-KsA1는 펩티드 435-442, 436-443, 445-452, 446-453 및 447-454를 인지하였다(OD 한계값=0.07, 도 5A). 이것은 인지할 수 있는 최소한의 에피토프, 즉 펩티드 436-442 (VSFANYT 및 그 변이체 VGFANYT), 펩티드 447-452 (ETAWAD 및 그 변이체 ETSWAD), 및 펩티드 448-453 (TAWADP 및 그 변이체 TSWADP)의 수를 제시하는 것이다. 펩티드 436-442 에피토프를 포함하는 펩티드는 GVSFANYT, GVGFANYT, VSFANYTA 및 VGFANYTA를 포함한다. 펩티드 447-452 및/또는 448-453 에피토프를 포함

하는 펩티드들은 SETAWAD, SETSWAD, ETAWADP, ETSWADP, TAWADPL 및 TSWADPL을 포함하고, GSETAWAD, GSETSWAD, SETAWADP, SETSWADP, ETAWADPL, ETSWADPL, TAWADPLL 및 TSWADPLL을 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0205] 실시예 6

[0206] 단백질 접합을 위한 KAS 및 RAS 펩티드의 합성.

[0207] 펩티드들은 메뉴얼적으로 또는 CEM 마이크로웨이브 펩티드 합성기를 이용하여 합성되었다. Fmoc 화학을 위한 표준 고체상 펩티드 합성 방법이 내내 사용되었다. 펩티드들은 AM-sure 레진(resin)으로부터 유래한 Rink-링커(linker)를 이용한 카복시아미드(carboxyamide) 형태로 어셈블(assembly)되었다. 결합은 Fmoc-아미노산의 4 당량 및 DIPEA 6 당량을 이용하여 HBTU/HOBt 활성을 갖도록 완성되었다. Fmoc 기는 1M HOBt/DMF 내 20% 피페리딘(piperidine)에 의해 제거되었다.

[0208] KAS 또는 RAS 펩티드를 함유하는 레진은 DMF내에 팽윤하였고, N-말단의 Fmoc 기는 2% v/v 피페라진(piperidine)을 포함한 DMF 내 2% v/v DBU에 의해 제거하였다. 그런 다음, N-말단 아미노 기는 SAMA-OPfp 5 당량 및 HOBt 5 당량을 이용한 S-아세틸머캅토아세트산(Acetylmercaptoacetic acid)(SAMA) 기로 유도되었다. 상기 반응은 트리니트로벤젠 술폰산(trinitrobenzene sulphonic acid)(TNBSA) 시험에 의해 모니터링하였다. TNBSA 시험이 음성적일 때 다시 넣고 상기 레진을 세척하였다(5 x DMF, 3 x DCM 및 3 x 디에틸에테르(diethyl ether)). 그 다음 상기 레진을 진공하에서 건조되었다. 상기 레진 썬포트(support)로부터 펩티드들의 절단은 펩티드의 아르지닌(arginine) 양에 의존적인 TFA:페놀:TIPS:EDT:물(92:2:2:2:2) 절단 칵테일(cocktail)을 이용하여 2.5 시간 또는 4 시간 동안 수행하였다. 절단 후 상기 레진은 여과에 의해 제거하였고, 질소 흐름하에서 약 1 ml의 농도로 여과하였다. 상기 펩티드 산물들을 차가운 에테르(ether)로 침전시킨 후에, 원심분리하고 세 번 세척하였다. 펩티드 침전물은 0.1% v/v TFA가 포함된 5 내지 10 ml의 물에 용해시켰고, 불용성 잔기는 원심분리를 통해 제거하였다. 펩티드들은 RP-HPLC에 의해 정제되었다.

[0209] 다양한 화학 모이어티(moiety)의 수가 단백질 접합을 위한 펩티드 유도체화를 위해 사용될 수 있고, 이들은 할로젠(halides)(브로모(bromo), 클로로(chloro) 및 요오드(iodo)), 말레이미도(maleimido), 숙시니미딜(succinimidyl), 하이드라지닐(hydrazinyl), 옥심(oxime), 티올(thiol)과 같은 반응기가 도입되었으며, 그 다음으로 그 자체 시스테인(cysteine) 잔기를 통해 KgpA1과 같은 단백질에 유도체화된 펩티드의 접합에 사용될 수 있거나, 펩티드-단백질 접합체를 형성하기 위한 과정에 화학적으로 결합할 수 있는 상보적 반응기로 유도체화되었다.

[0210] KA1에 SAMA-펩티드의 접합. 인산화 완충 용액 식염수(0.1 M 인산나트륨(sodium phosphate), 0.9% NaCl, pH 7.4) 내 10 mg/ml의 재조합 KA1 또는 RgpA-Kgp 복합체의 다른 어드헤신(adhesin) 도메인이 포함된 용액을 위해서 DMF 내 m-maleimido benzoyl-N-hydroxysuccinimide ester(MBS)가 1% w/v 용액 0.1 ml을 첨가하였다. 30 분 후에 반응하지 않은 MBS를 제거하고, MBS-변형된 KA1을 접합 완충용액(0.1 M 인산 나트륨(sodium phosphate), 5 mM EDTA; pH 6.0)으로 평형시킨 PD10 컬럼(column)(Pharmacia, NSW, Australia)을 이용하여 겔 여과를 통해 수집하였다. 정제된 SAMA-펩티드(1.3 umole)는 200 ul의 6M 구아니딘(guanidine) HCl에 용해시키고, 800 ul의 MilliQ 워터로 희석하고, 2 M NH₂OH(40 당량)이 용해된 MilliQ 워터 25 ul을 추가하여 인시투(in-situ)에서 재보호하였다. 수집된 MBS-KA1은 재보호된 SAMA-펩티드와 즉시 반응시켰고, 상온에서 1 시간 동안 저었다. 상기 펩티드-KA1 접합체는 PBS pH 7.4로 평형화된 PD10 컬럼을 이용한 겔 여과를 통해 반응하지 않은 펩티드로부터 분리하였고, 동결건조하였다. 상기 반응은 Ellmans 시험을 이용하여 모니터링하였다.

[0211] 실시예 7

[0212] 항체의 준비. 재조합 단백질에 대한 다클론 항혈청은 피하 주사로 단백질의 면역화에 의한 마우스에서 일으켰다. 상기 마우스는 0일에 불완전 프로인트 보조제(IFA) 내 25 ug의 단백질로, 30일에 불완전 프로인트 보조제 내 25 ug의 단백질로 면역화하였다. 면역화는 표준 방법을 이용하여 수행되었다. 상기 단백질에 대해 높은 타

이터를 갖는 다클론 항혈청이 얻어졌다. 재조합 단백질에 대해 특이적으로 직접적인 단일클론 항체를 원할 경우 표준 방법을 이용하여 얻었다.

[0213] 실시예 8

[0214] **항체 생성을 위한 면역화.** 6-8 주령된 BALB/c 마우스 또는 CD1(Swiss out bred mices)에 각 50 ug의 불완전 프로인트 보조제(IFA)로 유화된 KAS2-LA1 키메라 및 항원을 피하 주사로(s.c. 100 ul) 면역화하였다. 30일 후에 상기 마우스는 항원(s.c. 주사, IFA로 유화)으로 부스트(boost)하였고, 12일 후에 상기 마우스를 희생시키고, 심혈청을 수집하기 위하여 심장에서 피를 뽑았다.

[0215] **ELISA에 의한 항체 서브클래스의 확인.** 마우스 혈청에 반응한 항체의 서브클래스를 확인하기 위한, 효소 결합 면역흡착 분석(ELISAs)은 평평한 바닥의 폴리비닐 마이크로타이터 플레이트(Dynatech Laboratories, McLean, VA) 웰의 코팅을 위해 0.1% (vol/vol) Tween 20(PBST)을 포함한, 인산화 완충용액 식염수(PBS)(0.01 M Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄, 0.15 M NaCl), pH 7.0 내 KAS2-LA1 키메라 또는 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 또는 RgpA-Kgp 복합체 5-ug/ml을 이용하여 세 번 반복하여 수행하였다. 코팅 용액을 제거한 후에, 2% (wt/vol) 탈지 분유 분말을 포함한 PBST를 코팅되지 않은 플라스틱을 차단하기 위하여 상온에서 1 시간 동안 웰에 첨가하였다. 상기 웰을 PBST로 4 번 세척한 후에, 0.5%(wt/vol) 탈지 분유가 포함된 PBST(SK-PBST)로 연속 희석된 마우스 혈청을 각 웰에 첨가하였으며, 상온에서 16시간 동안 반응시켰다. 상기 웰을 PBST로 6 번 세척한 후에, 1/2,000 희석된 마우스 IgM, IgA, IgG1, IgG2a, IgG2b, 또는 IgG3에 대한 염소 IgG(Sigma, New South Wales, Australia)를 SK-PBST에 첨가하였고 상온에서 2 시간 동안 결합하도록 하였다. 플레이트를 PBST로 6 번 세척하고, SK-PBST로 1/5,000 희석한 호스래디시 퍼옥시데이즈(horseradish peroxidase)가 접합된 토끼 항-염소 면역글로불린(Sigma, New South Wales, Australia)을 각 웰에 첨가하였고, 상온에서 1시간 동안 반응시켰다. 각 웰을 PBST로 6번 세척한 후에, 결합된 항체는 100 ul의 ABTS 기질 [0.005%(vol/vol) 과산화수소가 포함된 80 mM 시트르산 내 0.9 mM 2,2'-azino-bis(3-ethylbenz-thiazoline-6) 술폰산, pH 4.0]을 각 웰에 첨가하여 검출하였다. 415nm의 광학 밀도에서 마이크로플레이트(microplate) 리더(reader)(Bio-Rad microplate reader, model 450)를 이용하여 측정되었다.

[0216] **이계 교배(CD1, 스위스) 마우스에서 재조합 단백질 KAS2-KLA1의 면역화에 의해 유도된 항체 서브클래스 반응.** CD1(스위스) 마우스는 KAS2-LA1 키메라로 면역화되었고, 피를 뽑고 혈청은 원심분리에 의해 수집하였다. 도 6은 KAS2-LA1 키메라, 포르말린으로 사멸시킨 P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포 및 RgpA-Kgp 복합체에 대한 항체 서브클래스 반응성을 나타낸다. KAS2-LA1 키메라는 KAS2-LA1 키메라를 인지하고 FK P. 진지발리스(P. gingivalis) W50 세포 및 RgpA-Kgp 복합체를 강력하게 교차 반응할 수 있는 뚜렷한 IgG1 항체 반응을 갖는 강력한 IgG 항체를 유도하였다. 더욱이, 상기 KAS2-LA1 키메라는 IgG2a, IgG2b 및 IgG3 항원 특이적 항체에 대해 낮은 면역반응만을 유도하였다.

[0217] 실시예 9

[0218] **Kgp 구조적 모델의 개발 및 활성 부위의 표면 접근가능한 서열의 확인.**

[0219] 본 실험은 Kgp 단백질분해효소 활성 부위 펩티드가 높은 면역성을 띄고, P. 진지발리스(P. gingivalis)에 의해 유도된 골 손실에 대한 높은 수준의 방어를 유도함을 나타내었다. 추가로 백신 후보물질로서 단백질분해효소 활성 부위 펩티드를 확인하기 위한 시도로, Kgp의 촉매 도메인 모델은 Sybyl7.3 내 Orchestrar suite 프로그램을 이용하여 개발하였다(도 7). 상기 모델은 P. 진지발리스(P. gingivalis)로부터 RgpB 단백질분해효소의 PDB 구조 1 crv를 기본으로 하고, 상기 단백질은 23.58% 페어와이즈(pairwise) 동일성 가지고, Z-스코어(score)는 25.09이다(높은 신뢰성 모델). 상기 Meta-PPisp 단백질 상호작용 서버는 Kgp 표면: 기질 결합 표면(RgpB와 같은), 및 Kgp에 고유한 두 번째 표면의 두 개 단백질-단백질의 상호작용을 예측한다. RgpB 및 Kgp 모델 사이에 주요한 차이는 두 번째 상호 작용 표면 및 두 번째 상호 작용 표면 내에서 떨어진 Kgp에서 모델화될 수 없는 19 잔기 겹(Val526 내지 Phe545)에 만들어진 루프에 있다. 도 7은 Kgp 단백질분해효소 활성 부위 주위의 표면 접근가능한 서열을 나타내는 두꺼운 리본 형태를 갖는 Kgp 모델을 나타내고, 표면 접근가능한 서열은 Asp388-

Gln394, Leu421-Ala423, Ala451과 Ala443-Glu447, Asn510-Trp513, 및 Tyr580과 Me570-Gly577에서 확인되었다. 모델(도 6)에서 KAS2(A)와 함께 세 가지 다른 서열 KAS4(Asp388-Val395)(B), KAS5 (Asn510-Asp516)(C) 및 KAS6(Me570-Tyr580)(D)가 돌출되었고, 백신 표적이 되기에 충분한 길이임을 확인하였다. 따라서 재조합 키메라 단백질은 서열에서 이러한 펩티드 각각을 갖도록 생산될 수 있고, multiKAS-KLA1을 생산하기 위해 KLA1의 N-말단에 결합할 수 있으며, 면역 반응을 유도하여, 이런 이유로 P. 진지발리스(P. gingivalis)와 관련된 질환 또는 증상을 보호하는 데 이용될 수 있다.

[0220] 실시예 10

[0221] **축매점을 플랭크(flank)하는 면역원성 부위 확인을 위한 Arg-X 단백질분해효소 모델링 과정.**

[0222] Arg-X 단백질분해효소 3차원적 구조는 Eichinger A, Beisel HG, Jacob U, Huber R, Medrano FJ, Banbula A, Potempa J, Travis J, Bode W. Crystal structure of gingipain R: an Arg-specific bacterial cysteine proteinase with a caspase-like fold. EMBO J. 1999 Oct 15;18(20):5453-62의 방법에 따라 결정되었다.

[0223] 실시예 11

[0224] 하기는 항체를 포함한 치약 제형의 예이다.

[0225] 성분	% w/w
[0226] 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(Dicalcium phosphate dihydrate)	50.0
[0227] 글리세롤(Glycerol)	20.0
[0228] 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(Sodium carboxymethyl cellulose)	1.0
[0229] 소듐 라우릴 설페이트(Sodium lauryl sulphate)	1.5
[0230] 소듐 라우릴 사코니세이트(Sodium lauroyl sarconisate)	0.5
[0231] 향미제(Flavour)	1.0
[0232] 사카린나트륨(Sodium saccharin)	0.1
[0233] 클루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0234] 텍스트라나아제(Dextranase)	0.01
[0235] 특이적 항체를 포함한 염소 혈청	0.2
[0236] 물	잔여량

[0237] 실시예 12

[0238] 하기는 치약 제형의 예이다.

[0239] 성분	% w/w
[0240] 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(Dicalcium phosphate dihydrate)	50.0
[0241] 솔비톨(Sorbitol)	10.0
[0242] 글리세롤(Glycerol)	10.0
[0243] 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(Sodium carboxymethyl cellulose)	1.0
[0244] 소듐 라우릴 설페이트(Sodium lauryl sulphate)	1.5
[0245] 소듐 라우릴 사코니세이트(Sodium lauroyl sarconisate)	0.5
[0246] 향미제(Flavour)	1.0

[0247]	사카린나트륨(Sodium saccharin)	0.1
[0248]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium monofluorophosphate)	0.3
[0249]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0250]	덱스트라나아제(Dextranase)	0.01
[0251]	특이적 항체를 포함한 소 혈청	0.2
[0252]	물	잔여량

[0253] **실시예 13**

[0254] 하기는 치약 제형의 예이다.

[0255]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0256]	디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(Dicalcium phosphate dihydrate)	50.0
[0257]	솔비톨(Sorbitol)	10.0
[0258]	글리세롤(Glycerol)	10.0
[0259]	소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(Sodium carboxymethyl cellulose)	1.0
[0260]	라우릴 디에탄올아미드(Lauroyl diethanolamide)	1.0
[0261]	수크로스 모노라우레이트(Sucrose monolaurate)	2.0
[0262]	향미제	1.0
[0263]	사카린나트륨(Sodium saccharin)	0.1
[0264]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium monofluorophosphate)	0.3
[0265]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0266]	덱스트라나아제(Dextranase)	0.01
[0267]	특이적 항체를 포함한 소 우유 Ig	0.1
[0268]	물	잔여량

[0269] **실시예 14**

[0270] 하기는 치약 제형의 예이다.

[0271]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0272]	솔비톨(Sorbitol)	22.0
[0273]	아이리스모스(Irish moss)	1.0
[0274]	수산화나트륨(Sodium Hydroxide) (50%)	1.0
[0275]	잔트레즈(Gantrez)	19.0
[0276]	물(탈이온화)	2.69
[0277]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium Monofluorophosphate)	0.76
[0278]	사카린나트륨(Sodium saccharine)	0.3
[0279]	피로포스페이트(Pyrophosphate)	2.0
[0280]	알루미나수화물(Hydrated alumina)	48.0

[0281]	향유(Flavour oil)	0.95
[0282]	마우스 단일클론 항체	0.3
[0283]	소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulphate)	2.00
[0284]	실시예 15	
[0285]	하기는 액상 치약 제형의 예이다.	
[0286]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0287]	소듐 폴리아크릴레이트(Sodium Polyacrylate)	50.0
[0288]	솔비톨(Sorbitol)	10.0
[0289]	글리세롤(Glycerol)	20.0
[0290]	향미제(Flavour)	1.0
[0291]	사카린나트륨(Sodium saccharine)	0.1
[0292]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium Monofluorophosphate)	0.3
[0293]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0294]	에탄올(Ethanol)	3.0
[0295]	특이적 항체를 포함한 말 Ig	0.2
[0296]	리놀릭산(Linolic acid)	0.05
[0297]	물	잔여량
[0298]	실시예 16	
[0299]	하기는 구강세정제 제형의 예이다.	
[0300]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0301]	에탄올(Ethanol)	20.0
[0302]	향미제(Flavour)	1.0
[0303]	사카린나트륨(Sodium saccharin)	0.1
[0304]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium monofluorophosphate)	0.3
[0305]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0306]	라우릴 디에탄올아미드(Lauroyl diethanolamide)	0.3
[0307]	특이적 항체를 포함한 토끼 Ig	0.2
[0308]	물	잔여량
[0309]	실시예 17	
[0310]	하기는 구강세정제 제형의 예이다.	
[0311]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0312]	GantrezS-97	2.5
[0313]	글리세린(Glycerine)	10.0

[0314]	향유(Flavour oil)	0.4
[0315]	소듐 모노플루오로포스페이트(Sodium monofluorophosphate)	0.05
[0316]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.01
[0317]	라우릴 디에탄올아미드(Lauroyl diethanolamide)	0.2
[0318]	마우스 단일클론 항체	0.3
[0319]	물	잔여량
[0320]	실시예 18	
[0321]	하기는 로렌지(lozenge) 제형의 예이다.	
[0322]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0323]	설탕(Sugar)	75~80
[0324]	옥수수 시럽(Corn syrup)	1~20
[0325]	향유(Flavour oil)	1~2
[0326]	NaF	0.01~0.05
[0327]	마우스 단일클론 항체	0.3
[0328]	스테아린산마그네슘(Mg stearate)	1~5
[0329]	물	잔여량
[0330]	실시예 19	
[0331]	하기는 잇몸 마사지 크림 제형의 예이다.	
[0332]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0333]	백색페트롤라툼(White petrolatum)	8.0
[0334]	프로필렌 글리콜(Propylene glycol)	4.0
[0335]	스테아릴 알코올(Stearyl alcohol)	8.0
[0336]	폴리에틸렌 글리콜 4000(Polyethylene Glycol 4000)	25.0
[0337]	폴리에틸렌 글리콜 400(Polyethylene Glycol 400)	37.0
[0338]	수크로스 모노스테아레이트(Sucrose monostearate)	0.5
[0339]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.1
[0340]	마우스 단일클론 항체	0.3
[0341]	물	잔여량
[0342]	실시예 20	
[0343]	하기는 츄잉껌 제형의 예이다.	
[0344]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0345]	껌 기재(Gum base)	30.0
[0346]	탄산칼슘(Calcium carbonate)	2.0

[0347]	결정형 솔비톨(Crystalline sorbitol)	53.0
[0348]	글리세린(Glycerine)	0.5
[0349]	향유(Flavour oil)	0.1
[0350]	마우스 단일클론 항체	0.3
[0351]	물	잔여량

[0352] **실시예 21**

[0353] 하기는 약학적 제형의 예이다.

[0354]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0355]	인간화 특이적 단일클론 항체	10
[0356]	멸균 인산화 완충 용액(phosphate buffered saline)	90

[0357] **실시예 22**

[0358] 하기는 치주 겔 제형의 예이다.

[0359]	<u>성분</u>	<u>% w/w</u>
[0360]	플루로닉 F127(Pluronic F127)	20.0
[0361]	스테아릴 알코올(Stearyl alcohol)	8.0
[0362]	특이적 항체	3.0
[0363]	콜로이드성 이산화규소(Colloidal silicon dioxide)(Aerosil200)	1.0
[0364]	글루콘산클로르헥시딘(Chlorhexidine gluconate)	0.1
[0365]	물	잔여량

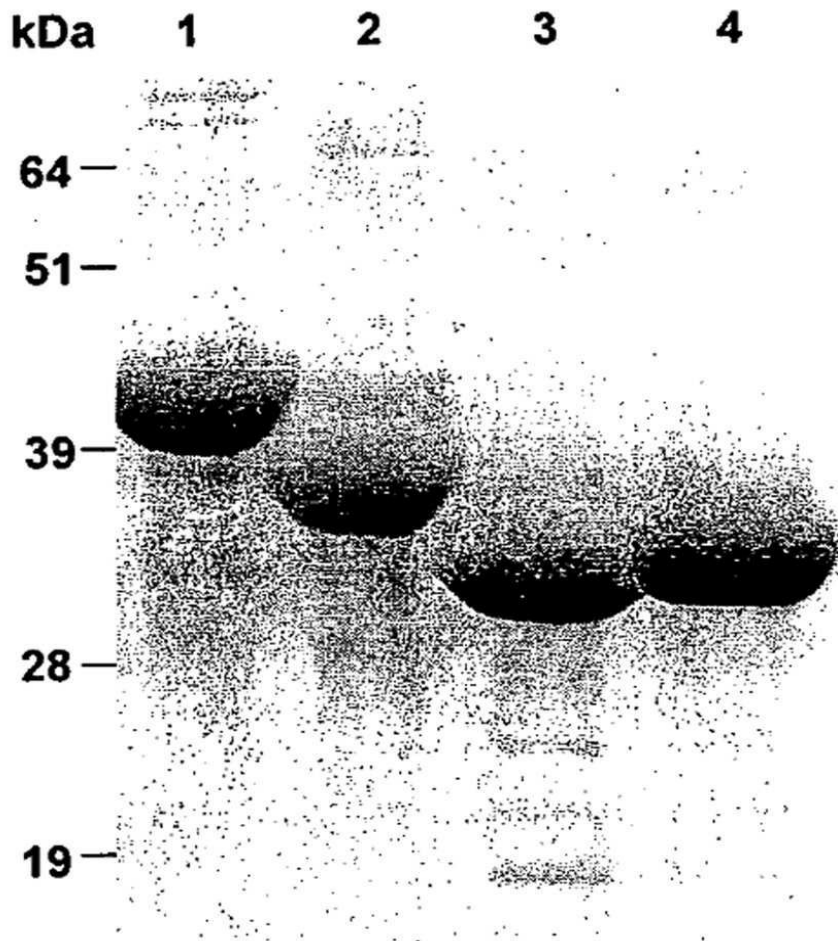
[0366] 이것은 본 발명을 명세서 내 상세한 설명에서 기재하고 있는 동안, 상기 실시예는 단지 설명을 위한 목적임을 이해해야 한다. 분자 생물학, 치과 진단, 및 관련 학문 분야에 숙련된 자에게 명백한 본 발명의 실시태양에서 다른 변형은 본 발명의 범주 내에 들어간다.

[0367] **<참조문헌>**

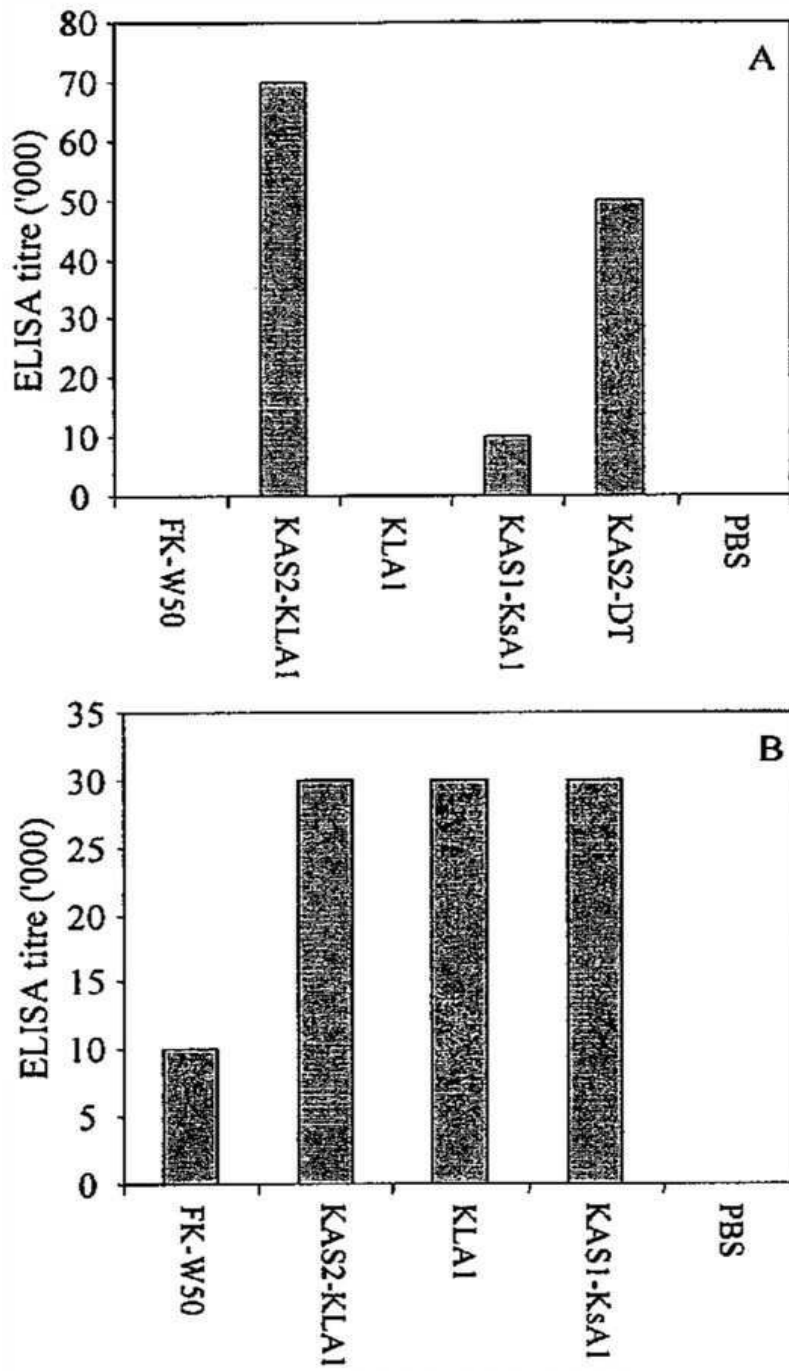
- [0368] 1. McKee, A. S., A. S. McDermid, A. Baskerville, A. B. Dowsett, D. C. Ellwood, and P. D. Marsh. 1986. Effect of hemin on the physiology and virulence of *Bacteroides gingivalis* W50. *Infect. Immun.* 52:349-355.
- [0369] 2. Slots, J. 1982. Importance of black-pigmented *Bacteroides* in human periodontal disease. Host parasite interactions in periodontal diseases. American Society for Microbiology.
- [0370] 3. O'Brien-Simpson, N. M., R. Pathirana, R. A. Paolini, Y.-Y. Chen, P. D. Veith, T. V., R. N. Pike, N. Alley, and E. C. Reynolds. 2005. An immune response directed to proteinase and adhesin functional epitopes protects against *Porphyromonas gingivalis*-induced bone loss. *Journal of Immunology* 175:3980-3989.
- [0371] 4. Baker, P. J., R. T. Evans, and D. C. Roopenian. 1994. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* and induced alveolar bone loss in immunocompetent and severe combined immunodeficient mice. *Arch Oral Biol* 39:1035-1040.

도면

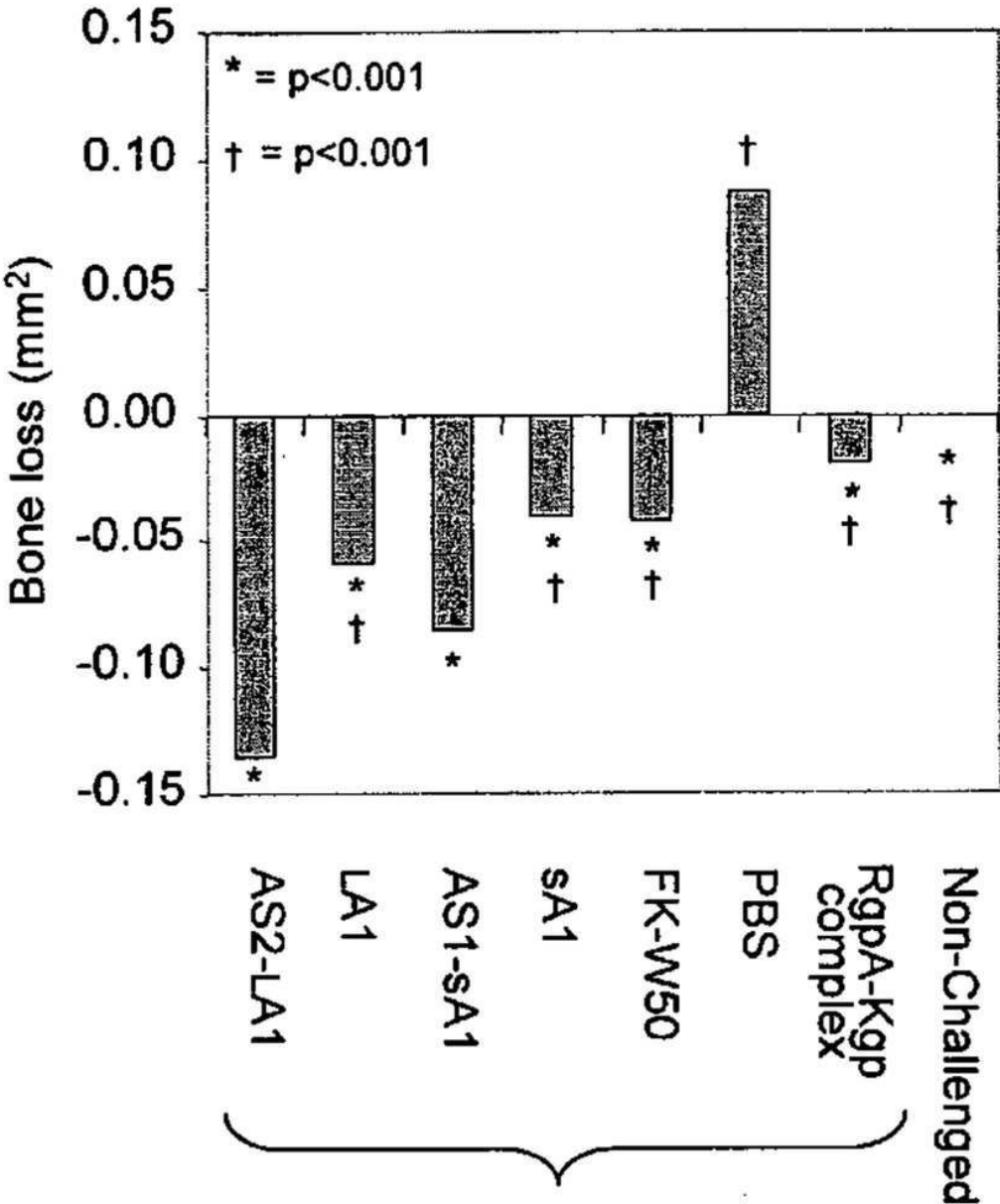
도면1



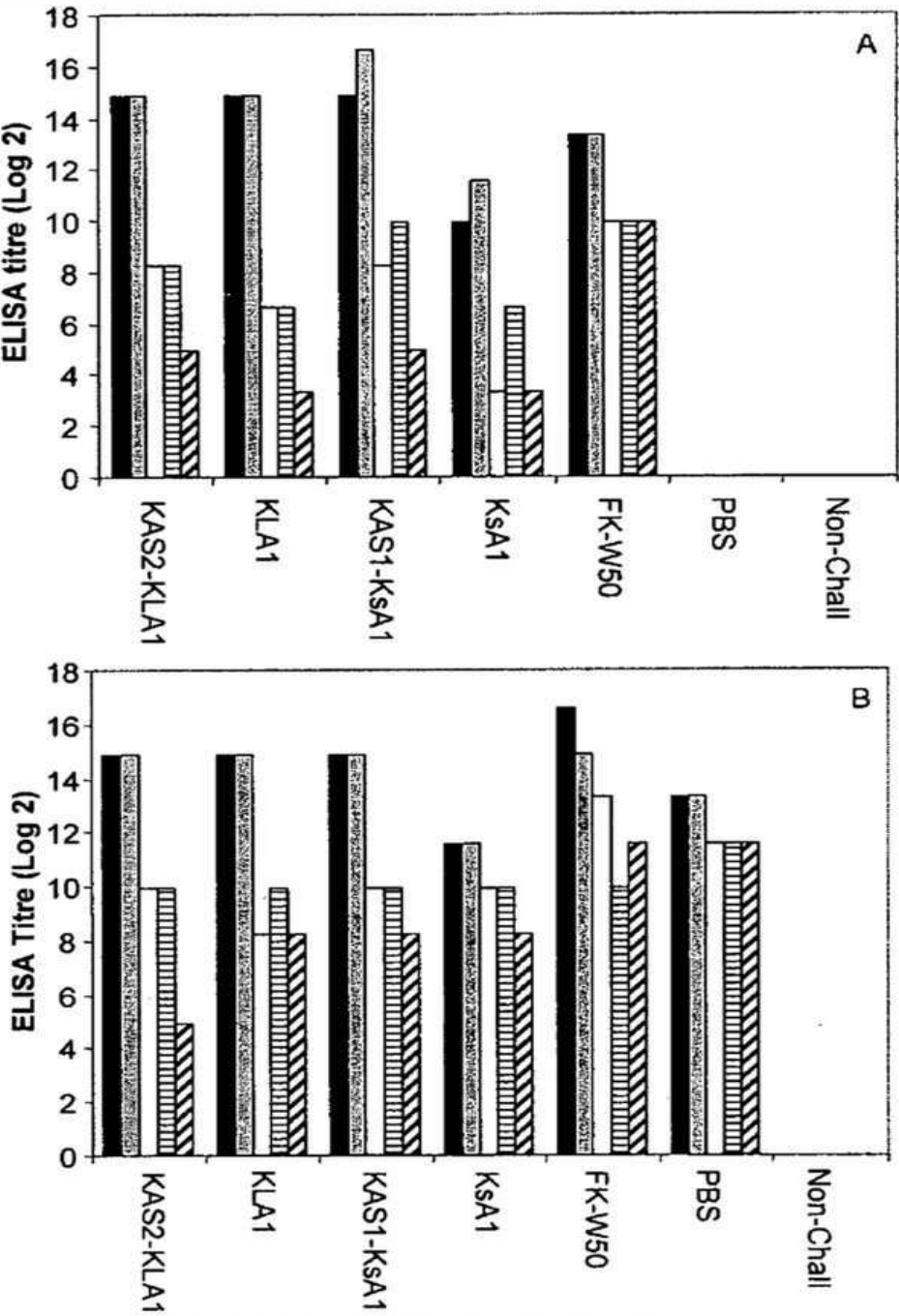
도면2



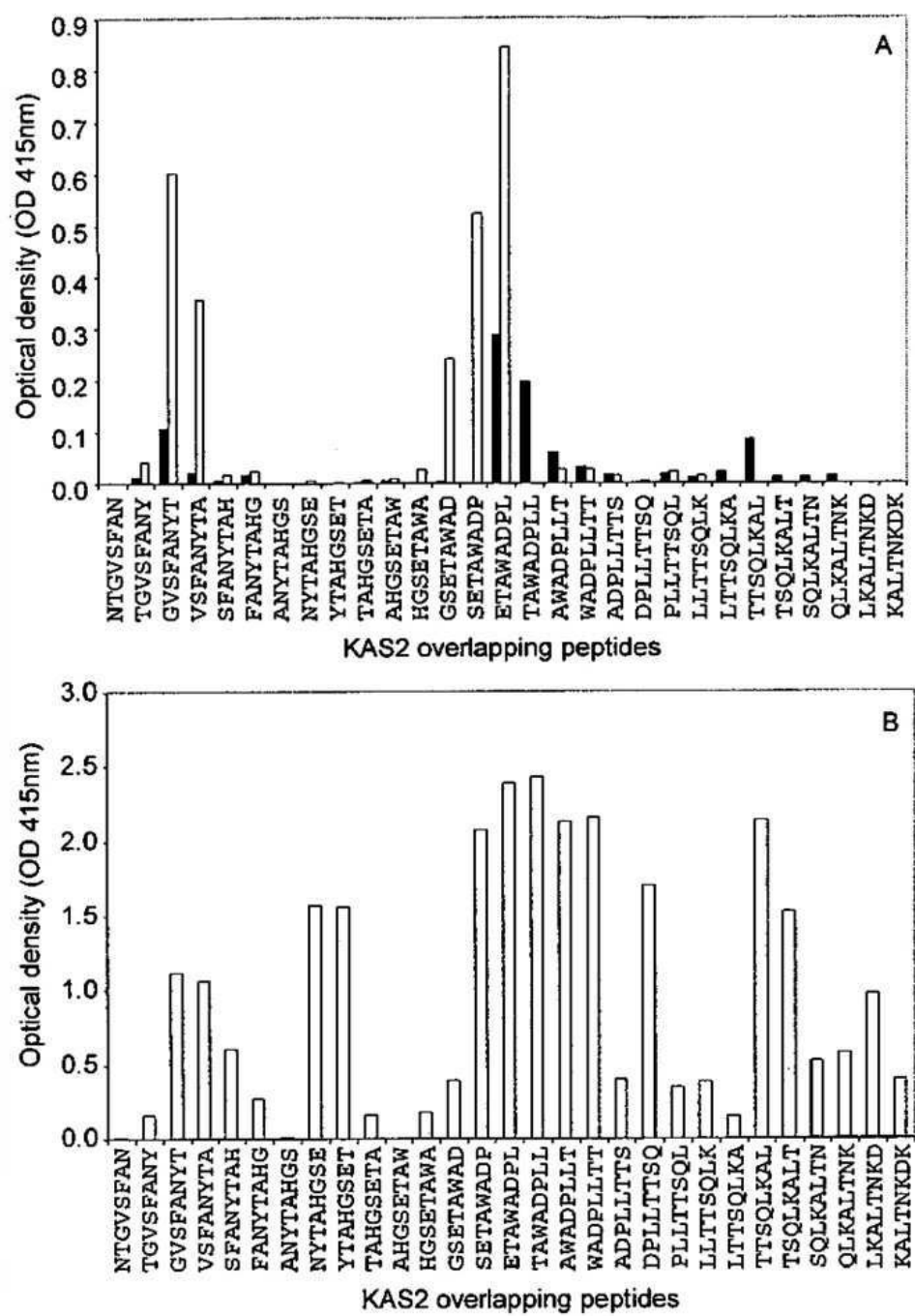
도면3



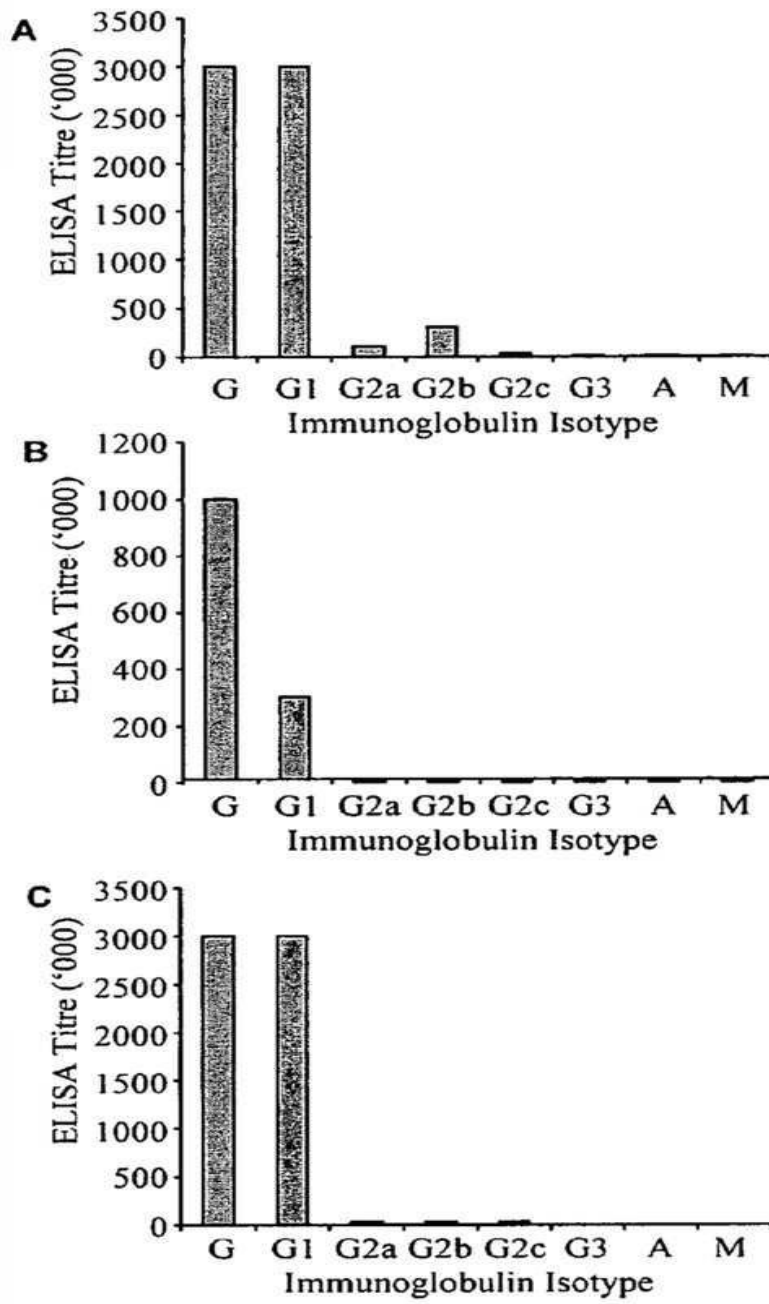
도면4



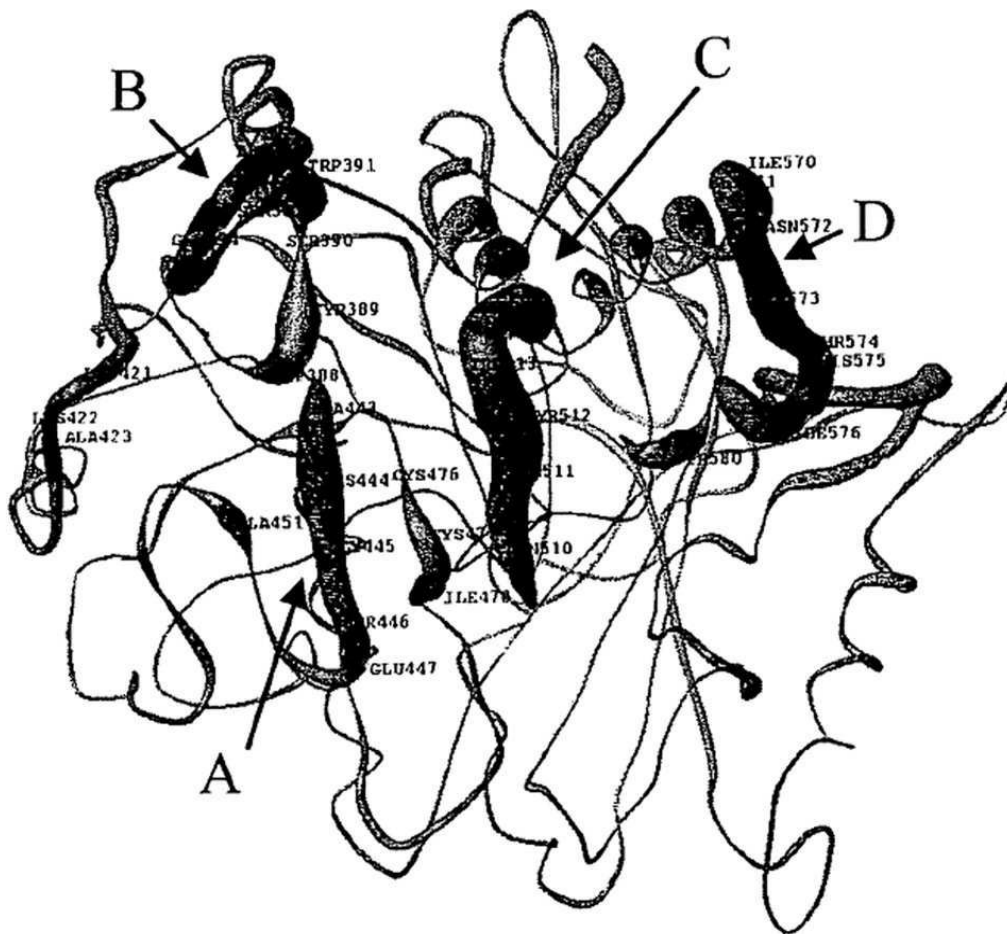
도면5



도면6



도면7



서열 목록

- <110> Oral Health Australia Pty Ltd
- <120> PREVENTION, TREATMENT AND DIAGNOSIS OF P. GINGIVALIS INFECTION
- <130> 11fpi-03-03
- <150> AU2008904476
- <151> 2008-08-29
- <150> AU2008905483
- <151> 2008-10-23
- <150> US61/151,132
- <151> 2009-02-09
- <150> AU2009903052
- <151> 2009-06-30
- <150> PCT/AU2009/001112
- <151> 2009-10-23
- <160> 85
- <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <220><221> VARIANT

<222> (6)
 <223> X can be either G or S
 <220><221> VARIANT

<222> (18)
 <223> X can be either S or A
 <220><221> VARIANT

<222> (23)
 <223> X can be either S or L
 <220><221> VARIANT

<222> (24)
 <223> X can be either L or V
 <220><221> VARIANT

<222> (26)
 <223> X can be either A or T
 <220><221> VARIANT

<222> (27)
 <223> X can be either T or S
 <220><221> VARIANT

<222> (29)
 <223> X can be either V or L
 <220><221> VARIANT

<222> (36)
 <223> X can be either D or N
 <400> 1

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

Thr Asn Lys Xaa Lys

35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> X can be either V or A

<400

> 2

Phe Asn Gly Gly Ile Ser Leu Xaa Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu

1 5 10 15

Thr Ala Trp Gly Thr Ser His Phe Gly Thr Thr His Val Lys Gln Leu

20 25 30

Thr Asn Ser Asn Gln

35

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 3

Val Ser Phe Ala Asn Tyr Thr

1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 4

Val Gly Phe Ala Asn Tyr Thr

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 5

Gly Val Ser Phe Ala Asn Tyr Thr

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 6

Gly Val Gly Phe Ala Asn Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 7

Val Ser Phe Ala Asn Tyr Thr Ala

1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 8

Val Gly Phe Ala Asn Tyr Thr Ala

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 9

Glu Thr Ala Trp Ala Asp

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 10

Glu Thr Ser Trp Ala Asp

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 11

Thr Ala Trp Ala Asp Pro

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 12

Thr Ser Trp Ala Asp Pro

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 13

Ser Glu Thr Ala Trp Ala Asp

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 14

Ser Glu Thr Ser Trp Ala Asp

1 5

<210> 15
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 15

Glu Thr Ala Trp Ala Asp Pro
 1 5

<210> 16
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 16

Glu Thr Ser Trp Ala Asp Pro
 1 5

<210> 17
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 17

Thr Ala Trp Ala Asp Pro Leu
 1 5

<210> 18
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 18

Thr Ser Trp Ala Asp Pro Leu
 1 5

<210> 19
 <211> 8

<212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 19

Gly Ser Glu Thr Ala Trp Ala Asp

1 5
 <210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 20
 Gly Ser Glu Thr Ser Trp Ala Asp

1 5
 <210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis

<400> 21
 Ser Glu Thr Ala Trp Ala Asp Pro

1 5
 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 22

Ser Glu Thr Ser Trp Ala Asp Pro

1 5
 <210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 23

Glu Thr Ala Trp Ala Asp Pro Leu

1 5
 <210> 24
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 24

Glu Thr Ser Trp Ala Asp Pro Leu

1 5
 <210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 25

Thr Ala Trp Ala Asp Pro Leu Leu

1 5
 <210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 26

Thr Ser Trp Ala Asp Pro Leu Leu

1 5
 <210> 27
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)
 <223> X can be either G or S
 <220><221>

> VARIANT
 <222> (18)
 <223> X can be either S or A
 <220><221> VARIANT
 <222> (23)
 <223> X can be either S or L
 <400> 27

Leu Asn Thr Gly Val Xaa Phe Ala Asn Tyr Thr Ala His Gly Ser Glu

1 5 10 15
 Thr Xaa Trp Ala Asp Pro Xaa

20

<210> 28
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)
 <223> X can be either G or S
 <220><221> VARIANT

<222> (17)
 <223> X can be either S or A
 <220><221> VARIANT
 <222> (22)
 <223> X can be either S or L
 <220><221> VARIANT
 <222> (23)
 <223> X can be either L or V
 <220><221> VARIANT

<222> (25)
 <223> X can be either A or T
 <220><221> VARIANT
 <222> (26)
 <223> X can be either T or S
 <220><221> VARIANT
 <222> (28)
 <223> X can be either V or L
 <220><221> VARIANT

<222> (35)
 <223> X can be either D or N
 <400> 28

Asn Thr Gly Val Xaa Phe Ala Asn Tyr Thr Ala His Gly Ser Glu Thr

1 5 10 15

Xaa Trp Ala Asp Pro Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Gln Xaa Lys Ala Leu Thr

20 25 30

Asn Lys Xaa Lys

35

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> X can be either G or S

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> X can be either S or A

<220><221> VARIANT

<222> (19)

<223> X can be either S or L

<220><221> VARIANT

<222> (20)

<223> X can be either L or V

<400> 29

Val Xaa Phe Ala Asn Tyr Thr Ala His Gly Ser Glu Thr Xaa Trp Ala

1 5 10 15

Asp Pro Xaa Xaa

20

<210> 30

<211> 22

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 30

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

1 5 10 15

Thr Ala Trp Ala Asp Pro

20

<210> 31
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (8)
 <223> X can be either V or A
 <400> 31

Phe Asn Gly Gly Ile Ser Leu Xaa Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Ala Trp Gly Thr Ser His
 20

<210> 32
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)
 <223> X can be either V or A
 <400> 32

Asn Gly Gly Ile Ser Leu Xaa Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu Thr
 1 5 10 15
 Ala Trp Gly Thr Ser His Phe Gly Thr Thr His Val Lys Gln Leu Thr
 20 25 30

Asn Ser Asn Gln
 35
 <210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)
 <223> X can be either V or A
 <400> 33

Ile Ser Leu Xaa Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu Thr Ala Trp Gly

1 5 10 15

Thr Ser His Phe

20

<210> 34

<211> 21

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 34

Phe Asn Gly Gly Ile Ser Leu Ala Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu

1 5 10 15

Thr Ala Trp Gly Thr

20

<210> 35

<211> 362

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 35

Ala Asn Glu Ala Lys Val Val Leu Ala Ala Asp Asn Val Trp Gly Asp

1 5 10 15

Asn Thr Gly Tyr Gln Phe Leu Leu Asp Ala Asp His Asn Thr Phe Gly

20 25 30

Ser Val Ile Pro Ala Thr Gly Pro Leu Phe Thr Gly Thr Ala Ser Ser

35 40 45

Asn Leu Tyr Ser Ala Asn Phe Glu Tyr Leu Ile Pro Ala Asn Ala Asp

50 55 60

Pro Val Val Thr Thr Gln Asn Ile Ile Val Thr Gly Gln Gly Glu Val

65 70 75 80

Val Ile Pro Gly Gly Val Tyr Asp Tyr Cys Ile Thr Asn Pro Glu Pro

85 90 95

Ala Ser Gly Lys Met Trp Ile Ala Gly Asp Gly Gly Asn Gln Pro Ala

100 105 110

Arg Tyr Asp Asp Phe Thr Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr Thr Phe Thr
 115 120 125
 Met Arg Arg Ala Gly Met Gly Asp Gly Thr Asp Met Glu Val Glu Asp
 130 135 140
 Asp Ser Pro Ala Ser Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys
 145 150 155 160
 Ile Lys Glu Gly Leu Thr Ala Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala
 165 170 175
 Ala Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val
 180 185 190
 Ser Pro Lys Val Cys Lys Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu Phe
 195 200 205
 Ala Pro Val Gln Asn Leu Thr Gly Ser Ser Val Gly Gln Lys Val Thr
 210 215 220
 Leu Lys Trp Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro
 225 230 235 240
 Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly Ile
 245 250 255
 Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly His Gly Trp
 260 265 270
 Lys Pro Gly Asn Ala Pro Gly Ile Ala Gly Tyr Asn Ser Asn Gly Cys
 275 280 285
 Val Tyr Ser Glu Ser Phe Gly Leu Gly Gly Ile Gly Val Leu Thr Pro
 290 295 300
 Asp Asn Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Leu Asp Leu Pro Asn Gly Gly Lys
 305 310 315 320
 Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His
 325 330 335
 Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Thr
 340 345 350
 Asn Ala Leu Leu Glu Glu Thr Ile Thr Ala

355 360

<210> 36
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 36

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

50 55 60
 Val Tyr Asp Tyr Cys Ile Thr Asn Pro Glu Pro Ala Ser Gly Lys Met
 65 70 75 80
 Trp Ile Ala Gly Asp Gly Gly Asn Gln Pro Ala Arg Tyr Asp Asp Phe
 85 90 95
 Thr Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr Thr Phe Thr Met Arg Arg Ala Gly
 100 105 110
 Met Gly Asp Gly Thr Asp Met Glu Val Glu Asp Asp Ser Pro Ala Ser
 115 120 125

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

195 200 205
 Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Gly
 210 215 220
 Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe
 225 230
 <210> 37
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 37
 Trp Gly Asp Asn Thr Gly Tyr Gln Phe Leu Leu Asp Ala Asp His Asn
 1 5 10 15
 Thr Phe Gly Ser Val Ile Pro Ala Thr Gly Pro Leu Phe Thr Gly Thr
 20 25 30
 Ala Ser Ser Asn Leu Tyr Ser Ala Asn Phe Glu Tyr Leu Ile Pro Ala
 35 40 45
 Asn Ala Asp Pro Val Val Thr Thr Gln Asn Ile Ile Val Thr Gly Gln
 50 55 60
 Gly Glu Val Val Ile Pro Gly Gly Val Tyr Asp Tyr Cys Ile Thr Asn
 65 70 75 80
 Pro Glu Pro Ala Ser Gly Lys Met Trp Ile Ala Gly Asp Gly Gly Asn
 85 90 95
 Gln Pro Ala Arg Tyr Asp Asp Phe Thr Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr
 100 105 110
 Thr Phe Thr Met Arg Arg Ala Gly Met Gly Asp Gly Thr Asp Met Glu
 115 120 125
 Val Glu Asp Asp Ser Pro Ala Ser Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp
 130 135 140
 Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu Thr Ala Thr Thr Phe Glu Glu Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Ala Ala Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr
 165 170 175

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

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

Gly Gly

305

<210>

38

<211> 362

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 38

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

Asp Pro Ser Cys Ser Pro Thr Asn Met Ile Met Asp Gly Thr Ala Ser

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

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

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

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

325 330 335
Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Thr

340 345 350
Asn Ala Leu Leu Glu Glu Thr Ile Thr Ala

355 360

<210> 39

<211> 141

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 39

Asp Asp Tyr Val Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr His Phe Leu Met Lys

1 5 10 15

Lys Met Gly Ser Gly Asp Gly Thr Glu Leu Thr Ile Ser Glu Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45
Glu Gly Leu Thr Ala Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly

50 55 60

Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro

65 70 75 80

Lys Val Cys Lys Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu Phe Ala Pro

85 90 95

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

100 105 110

Trp Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro

115 120 125

Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe

130 135 140

<210> 40

<211> 119

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 40

Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His Gly Glu Ala Pro

1 5 10 15

Ala Glu Trp Thr Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Gln Gly Trp Leu

20 25 30

Cys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Asp Trp Leu Thr Ala His Gly Gly Ser

35 40 45

Asn Val Val Ser Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala Leu Asn Pro Asp

50 55 60

Asn Tyr Leu Ile Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr Lys Val Lys Tyr

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Val Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His Tyr Ala Val Met

85 90 95

Ile Ser Lys Thr Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr Val Val Phe Glu

100 105 110

Glu Thr Pro Asn Gly Ile Asn

115

<210> 41

<211> 133

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 41

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

1 5 10 15

Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Tyr Asn Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Glu Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His

65 70 75 80

Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Lys
85 90 95
Cys Val Asn Val Thr Val Asn Ser Thr Gln Phe Asn Pro Val Gln Asn
100 105 110

Leu Thr Ala Glu Gln Ala Pro Asn Ser Met Asp Ala Ile Leu Lys Trp
115 120 125
Asn Ala Pro Ala Ser
130

<210> 42
<211> 120
<212> PRT
<213> Porphyromonas gingivalis
<400> 42

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

35 40 45
Ser Ser Ala Ser Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp Asn
50 55 60
Tyr Leu Val Thr Pro Glu Leu Ser Leu Pro Gly Gly Gly Thr Leu Thr
65 70 75 80
Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr Ala
85 90 95
Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn Ala
100 105 110

Leu Leu Glu Glu Val Leu Thr Ala
115 120

<210> 43
<211> 185
<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 43

Thr Val Val Thr Ala Pro Glu Ala Ile Arg Gly Thr Arg Ala Gln Gly

1 5 10 15

Thr Trp Tyr Gln Lys Thr Val Gln Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val

20 25 30

Ala Phe Arg His Phe Gly Cys Thr Asp Phe Phe Trp Ile Asn Leu Asp

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Asn Asn Thr Gln Ile Ala Ser Gly Val Thr Glu Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Ser Leu Ala Asp Val Thr Ala Gln Lys Pro Tyr Thr Leu Thr Val

115 120 125

Val Gly Lys Thr Ile Thr Val Thr Cys Gln Gly Glu Ala Met Ile Tyr

130 135 140

Asp Met Asn Gly Arg Arg Leu Ala Ala Gly Arg Asn Thr Val Val Tyr

145 150 155 160

Thr Ala Gln Gly Gly His Tyr Ala Val Met Val Val Val Asp Gly Lys

165 170 175

Ser Tyr Val Glu Lys Leu Ala Val Lys

180 185

<210> 44

<211> 119

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 44

Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His Gly Glu Ala Pro

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

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

115

<210> 45

<211>

131

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 45

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

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

Cys Val Asn Val Thr Val Asn Ser Thr Gln Phe Asn Pro Val Lys Asn
100 105 110
Leu Lys Ala Gln Pro Asp Gly Gly Asp Val Val Leu Lys Trp Glu Ala
115 120 125

Pro Ser Ala

130

<210> 46

<211> 275

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 46

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

50

55

60

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

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

165 170 175
Ala Gln Ser His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val
180 185 190
Ser Pro Lys Val Cys Val Asp Tyr Ile Pro Asp Gly Val Ala Asp Val

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

Ala Ile Lys

275

<210> 47

<211> 49

<212> DNA

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 47

gaccatggct catcaccatc accatcaca taccggagtc agctttgca 49

<210> 48

<211> 36

<212> DNA

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 48

gactcgagtt atttgcctt attagtgagt gctttc 36

<210> 49

<211> 31

<212> DNA

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 49

gaccatggct tggggagaca atacgggtta c	31
<210> 50	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Porphyromonas gingivalis	
<400> 50	
gactcgagac ctccgtagg caaatcc	27
<210> 51	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> Porphyromonas gingivalis	
<400> 51	
ccgtattgtc tccccatttg tccttattag tgagtgttt c	41
<210> 52	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> Porphyromonas gingivalis	
<400> 52	
cactaataag gacaaatggg gagacaatac gggttac	37
<210> 53	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Porphyromonas gingivalis	
<400> 53	
catggatctg agaccgcatg ggctgatcca cttttcttgt tggatgccga t	51
<210> 54	
<211> 62	
<212> DNA	
<213> Porphyromonas gingivalis	
<400> 54	
ccatggcttt gaataccgga gtcagctttg caaactatac agcgcatgga tctgagaccg	60
ca	62
<210> 55	

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 55

ctcgaggaat gattcggaaa gtgtt 25

<210> 56
 <211> 53
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 56

ccatggctga ttatagctgg aattcccagg tagtcagctt tgcaaactat aca 53

<210> 57
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 57

ctttgcaaac tatacagcgc atggatctga gaccgcatgg gctgatccac tt 52

<210> 58
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 58

atgggctgat ccacttctga attcttattg gggcgagatc ggcaatatta cc 52

<210> 59
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 59

gatcggcaat attaccata ttggtgctca ttacgcttgg ggagacaata cg 52

<210> 60
 <211> 52
 <212> DNA
 <213> Porphyromonas gingivalis

<400> 60

ctcgagacct ccgttaggca aatccaatgc cgggtgttatc agatagttgt ca

52

<210> 61

<211> 1706

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 61

Met Lys Asn Leu Asn Lys Phe Val Ser Ile Ala Leu Cys Ser Ser Leu

1 5 10 15

Leu Gly Gly Met Ala Phe Ala Gln Gln Thr Glu Leu Gly Arg Asn Pro

20 25 30

Asn Val Arg Leu Leu Glu Ser Thr Gln Gln Ser Val Thr Lys Val Gln

35 40 45

Phe Arg Met Asp Asn Leu Lys Phe Thr Glu Val Gln Thr Pro Lys Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Glu Met Lys Val Glu Val Val Ser Ser Lys Phe Ile Glu Lys

100 105 110

Lys Asn Val Leu Ile Ala Pro Ser Lys Gly Met Ile Met Arg Asn Glu

115 120 125

Asp Pro Lys Lys Ile Pro Tyr Val Tyr Gly Lys Thr Tyr Ser Gln Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Asp Val Arg Gly Gln Val Val Asn Phe Ala Pro Leu Gln Tyr Asn

165 170 175

Pro Val Thr Lys Thr Leu Arg Ile Tyr Thr Glu Ile Thr Val Ala Val

180 185 190

Ser Glu Thr Ser Glu Gln Gly Lys Asn Ile Leu Asn Lys Lys Gly Thr

195 200 205
Phe Ala Gly Phe Glu Asp Thr Tyr Lys Arg Met Phe Met Asn Tyr Glu

210 215 220
Pro Gly Arg Tyr Thr Pro Val Glu Glu Lys Gln Asn Gly Arg Met Ile
225 230 235 240

Val Ile Val Ala Lys Lys Tyr Glu Gly Asp Ile Lys Asp Phe Val Asp
245 250 255

Trp Lys Asn Gln Arg Gly Leu Arg Thr Glu Val Lys Val Ala Glu Asp
260 265 270

Ile Ala Ser Pro Val Thr Ala Asn Ala Ile Gln Gln Phe Val Lys Gln
275 280 285

Glu Tyr Glu Lys Glu Gly Asn Asp Leu Thr Tyr Val Leu Leu Ile Gly
290 295 300

Asp His Lys Asp Ile Pro Ala Lys Ile Thr Pro Gly Ile Lys Ser Asp
305 310 315 320

Gln Val Tyr Gly Gln Ile Val Gly Asn Asp His Tyr Asn Glu Val Phe
325 330 335

Ile Gly Arg Phe Ser Cys Glu Ser Lys Glu Asp Leu Lys Thr Gln Ile
340 345 350

Asp Arg Thr Ile His Tyr Glu Arg Asn Ile Thr Thr Glu Asp Lys Trp

355 360 365
Leu Gly Gln Ala Leu Cys Ile Ala Ser Ala Glu Gly Gly Pro Ser Ala

370 375 380
Asp Asn Gly Glu Ser Asp Ile Gln His Glu Asn Val Ile Ala Asn Leu

385 390 395 400
Leu Thr Gln Tyr Gly Tyr Thr Lys Ile Ile Lys Cys Tyr Asp Pro Gly

405 410 415
Val Thr Pro Lys Asn Ile Ile Asp Ala Phe Asn Gly Gly Ile Ser Leu

420 425 430

Ala Asn Tyr Thr Gly His Gly Ser Glu Thr Ala Trp Gly Thr Ser His
435 440 445

Phe Gly Thr Thr His Val Lys Gln Leu Thr Asn Ser Asn Gln Leu Pro
 450 455 460
 Phe Ile Phe Asp Val Ala Cys Val Asn Gly Asp Phe Leu Phe Ser Met
 465 470 475 480
 Pro Cys Phe Ala Glu Ala Leu Met Arg Ala Gln Lys Asp Gly Lys Pro
 485 490 495
 Thr Gly Thr Val Ala Ile Ile Ala Ser Thr Ile Asn Gln Ser Trp Ala
 500 505 510
 Ser Pro Met Arg Gly Gln Asp Glu Met Asn Glu Ile Leu Cys Glu Lys
 515 520 525
 His Pro Asn Asn Ile Lys Arg Thr Phe Gly Gly Val Thr Met Asn Gly
 530 535 540
 Met Phe Ala Met Val Glu Lys Tyr Lys Lys Asp Gly Glu Lys Met Leu
 545 550 555 560
 Asp Thr Trp Thr Val Phe Gly Asp Pro Ser Leu Leu Val Arg Thr Leu
 565 570 575
 Val Pro Thr Lys Met Gln Val Thr Ala Pro Ala Gln Ile Asn Leu Thr
 580 585 590
 Asp Ala Ser Val Asn Val Ser Cys Asp Tyr Asn Gly Ala Ile Ala Thr
 595 600 605
 Ile Ser Ala Asn Gly Lys Met Phe Gly Ser Ala Val Val Glu Asn Gly
 610 615 620
 Thr Ala Thr Ile Asn Leu Thr Gly Leu Thr Asn Glu Ser Thr Leu Thr
 625 630 635 640
 Leu Thr Val Val Gly Tyr Asn Lys Glu Thr Val Ile Lys Thr Ile Asn
 645 650 655
 Thr Asn Gly Glu Pro Asn Pro Tyr Gln Pro Val Ser Asn Leu Thr Ala
 660 665 670
 Thr Thr Gln Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys Trp Asp Ala Pro Ser Thr
 675 680 685
 Lys Thr Asn Ala Thr Thr Asn Thr Ala Arg Ser Val Asp Gly Ile Arg
 690 695 700

Glu Leu Val Leu Leu Ser Val Ser Asp Ala Pro Glu Leu Leu Arg Ser
705 710 715 720

Gly Gln Ala Glu Ile Val Leu Glu Ala His Asp Val Trp Asn Asp Gly
725 730 735

Ser Gly Tyr Gln Ile Leu Leu Asp Ala Asp His Asp Gln Tyr Gly Gln
740 745 750

Val Ile Pro Ser Asp Thr His Thr Leu Trp Pro Asn Cys Ser Val Pro
755 760 765

Ala Asn Leu Phe Ala Pro Phe Glu Tyr Thr Val Pro Glu Asn Ala Asp
770 775 780

Pro Ser Cys Ser Pro Thr Asn Met Ile Met Asp Gly Thr Ala Ser Val

785 790 795 800

Asn Ile Pro Ala Gly Thr Tyr Asp Phe Ala Ile Ala Ala Pro Gln Ala
805 810 815

Asn Ala Lys Ile Trp Ile Ala Gly Gln Gly Pro Thr Lys Glu Asp Asp
820 825 830

Tyr Val Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr His Phe Leu Met Lys Lys Met
835 840 845

Gly Ser Gly Asp Gly Thr Glu Leu Thr Ile Ser Glu Gly Gly Gly Ser
850 855 860

Asp Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly
865 870 875 880

Leu Thr Ala Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His
885 890 895

Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Val
900 905 910

Cys Lys Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu Phe Ala Pro Val Gln
915 920 925

Asn Leu Thr Gly Ser Ala Val Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys Trp Asp

930 935 940

Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro

945 950 955 960
 Asn Pro Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly Ile Pro
 965 970 975
 Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly His Gly Trp Lys
 980 985 990
 Pro Gly Asn Ala Pro Gly Ile Ala Gly Tyr Asn Ser Asn Gly Cys Val
 995 1000 1005

 Tyr Ser Glu Ser Phe Gly Leu Gly Gly Ile Gly Val Leu Thr Pro Asp
 1010 1015 1020
 Asn Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Leu Asp Leu Pro Asn Gly Gly Lys Leu
 1025 1030 1035 1040
 Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr
 1045 1050 1055
 Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Thr Asn
 1060 1065 1070
 Ala Leu Leu Glu Glu Thr Ile Thr Ala Lys Gly Val Arg Ser Pro Glu

 1075 1080 1085
 Ala Met Arg Gly Arg Ile Gln Gly Thr Trp Arg Gln Lys Thr Val Asp
 1090 1095 1100
 Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe Gln Ser Thr
 1105 1110 1115 1120
 Asp Met Phe Tyr Ile Asp Leu Asp Glu Val Glu Ile Lys Ala Asn Gly
 1125 1130 1135
 Lys Arg Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His Gly Glu
 1140 1145 1150

 Ala Pro Ala Glu Trp Thr Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Gln Gly
 1155 1160 1165
 Trp Leu Cys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Asp Trp Leu Thr Ala His Gly
 1170 1175 1180
 Gly Thr Asn Val Val Ser Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala Leu Asn
 1185 1190 1195 1200
 Pro Asp Asn Tyr Leu Ile Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr Lys Val

1205 1210 1215
Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His Tyr Ala

1220 1225 1230
Val Met Ile Ser Lys Thr Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr Val Val

1235 1240 1245
Phe Glu Glu Thr Pro Asn Gly Ile Asn Lys Gly Gly Ala Arg Phe Gly

1250 1255 1260
Leu Ser Thr Glu Ala Asp Gly Ala Lys Pro Gln Ser Val Trp Ile Glu

1265 1270 1275 1280
Arg Thr Val Asp Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His

1285 1290 1295

Tyr Asn Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile Leu Leu Asp Asp Ile Gln Phe

1300 1305 1310

Thr Met Gly Gly Ser Pro Thr Pro Thr Asp Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr

1315 1320 1325

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

1330 1335 1340

Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys

1345 1350 1355 1360

Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Lys Cys Val Asn Val Thr Val Asn

1365 1370 1375

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

1380 1385 1390

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

1395 1400 1405

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

1410 1415 1420

Glu Pro Ala Asn Asp Val Arg Ala Asn Glu Ala Lys Val Val Leu Ala

1425 1430 1435 1440

Ala Asp Asn Val Trp Gly Asp Asn Thr Gly Tyr Gln Phe Leu Leu Asp

1445 1450 1455

Ala Asp His Asn Thr Phe Gly Ser Val Ile Pro Ala Thr Gly Pro Leu
1460 1465 1470
Phe Thr Gly Thr Ala Ser Ser Asp Leu Tyr Ser Ala Asn Phe Glu Ser
1475 1480 1485
Leu Ile Pro Ala Asn Ala Asp Pro Val Val Thr Thr Gln Asn Ile Ile
1490 1495 1500
Val Thr Gly Gln Gly Glu Val Val Ile Pro Gly Gly Val Tyr Asp Tyr
1505 1510 1515 1520
Cys Ile Thr Asn Pro Glu Pro Ala Ser Gly Lys Met Trp Ile Ala Gly
1525 1530 1535
Asp Gly Gly Asn Gln Pro Ala Arg Tyr Asp Asp Phe Thr Phe Glu Ala
1540 1545 1550
Gly Lys Lys Tyr Thr Phe Thr Met Arg Arg Ala Gly Met Gly Asp Gly
1555 1560 1565
Thr Asp Met Glu Val Glu Asp Asp Ser Pro Ala Ser Tyr Thr Tyr Thr
1570 1575 1580
Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu Thr Glu Thr Thr
1585 1590 1595 1600
Tyr Arg Asp Ala Gly Met Ser Ala Gln Ser His Glu Tyr Cys Val Glu
1605 1610 1615
Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Val Cys Val Asp Tyr Ile
1620 1625 1630
Pro Asp Gly Val Ala Asp Val Thr Ala Gln Lys Pro Tyr Thr Leu Thr
1635 1640 1645
Val Val Gly Lys Thr Ile Thr Val Thr Cys Gln Gly Glu Ala Met Ile
1650 1655 1660
Tyr Asp Met Asn Gly Arg Arg Leu Ala Ala Gly Arg Asn Thr Val Val
1665 1670 1675 1680
Tyr Thr Ala Gln Gly Gly Tyr Tyr Ala Val Met Val Val Val Asp Gly
1685 1690 1695
Lys Ser Tyr Val Glu Lys Leu Ala Ile Lys
1700 1705

<210> 62
 <211> 1732
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 62

Met Arg Lys Leu Leu Leu Leu Ile Ala Ala Ser Leu Leu Gly Val Gly

1 5 10 15
 Leu Tyr Ala Gln Ser Ala Lys Ile Lys Leu Asp Ala Pro Thr Thr Arg

20 25 30
 Thr Thr Cys Thr Asn Asn Ser Phe Lys Gln Phe Asp Ala Ser Phe Ser

35 40 45
 Phe Asn Glu Val Glu Leu Thr Lys Val Glu Thr Lys Gly Gly Thr Phe

50 55 60
 Ala Ser Val Ser Ile Pro Gly Ala Phe Pro Thr Gly Glu Val Gly Ser

65 70 75 80

Pro Glu Val Pro Ala Val Arg Lys Leu Ile Ala Val Pro Val Gly Ala

85 90 95
 Thr Pro Val Val Arg Val Lys Ser Phe Thr Glu Gln Val Tyr Ser Leu

100 105 110
 Asn Gln Tyr Gly Ser Glu Lys Leu Met Pro His Gln Pro Ser Met Ser

115 120 125
 Lys Ser Asp Asp Pro Glu Lys Val Pro Phe Val Tyr Asn Ala Ala Ala

130 135 140
 Tyr Ala Arg Lys Gly Phe Val Gly Gln Glu Leu Thr Gln Val Glu Met

145 150 155 160
 Leu Gly Thr Met Arg Gly Val Arg Ile Ala Ala Leu Thr Ile Asn Pro

165 170 175
 Val Gln Tyr Asp Val Val Ala Asn Gln Leu Lys Val Arg Asn Asn Ile

180 185 190
 Glu Ile Glu Val Ser Phe Gln Gly Ala Asp Glu Val Ala Thr Gln Arg

195 200 205
 Leu Tyr Asp Ala Ser Phe Ser Pro Tyr Phe Glu Thr Ala Tyr Lys Gln

210	215	220	
Leu Phe Asn Arg Asp Val Tyr Thr Asp His Gly Asp Leu Tyr Asn Thr			
225	230	235	240
Pro Val Arg Met Leu Val Val Ala Gly Ala Lys Phe Lys Glu Ala Leu			
	245	250	255
Lys Pro Trp Leu Thr Trp Lys Ala Gln Lys Gly Phe Tyr Leu Asp Val			
	260	265	270
His Tyr Thr Asp Glu Ala Glu Val Gly Thr Thr Asn Ala Ser Ile Lys			
	275	280	285
Ala Phe Ile His Lys Lys Tyr Asn Asp Gly Leu Ala Ala Ser Ala Ala			
290	295	300	
Pro Val Phe Leu Ala Leu Val Gly Asp Thr Asp Val Ile Ser Gly Glu			
305	310	315	320
Lys Gly Lys Lys Thr Lys Lys Val Thr Asp Leu Tyr Tyr Ser Ala Val			
	325	330	335
Asp Gly Asp Tyr Phe Pro Glu Met Tyr Thr Phe Arg Met Ser Ala Ser			
	340	345	350
Ser Pro Glu Glu Leu Thr Asn Ile Ile Asp Lys Val Leu Met Tyr Glu			
	355	360	365
Lys Ala Thr Met Pro Asp Lys Ser Tyr Leu Glu Lys Val Leu Leu Ile			
	370	375	380
Ala Gly Ala Asp Tyr Ser Trp Asn Ser Gln Val Gly Gln Pro Thr Ile			
385	390	395	400
Lys Tyr Gly Met Gln Tyr Tyr Tyr Asn Gln Glu His Gly Tyr Thr Asp			
	405	410	415
Val Tyr Asn Tyr Leu Lys Ala Pro Tyr Thr Gly Cys Tyr Ser His Leu			
	420	425	430
Asn Thr Gly Val Ser Phe Ala Asn Tyr Thr Ala His Gly Ser Glu Thr			
435	440	445	
Ala Trp Ala Asp Pro Leu Leu Thr Thr Ser Gln Leu Lys Ala Leu Thr			
450	455	460	

Asn Lys Asp Lys Tyr Phe Leu Ala Ile Gly Asn Cys Cys Ile Thr Ala
 465 470 475 480
 Gln Phe Asp Tyr Val Gln Pro Cys Phe Gly Glu Val Ile Thr Arg Val
 485 490 495
 Lys Glu Lys Gly Ala Tyr Ala Tyr Ile Gly Ser Ser Pro Asn Ser Tyr
 500 505 510

 Trp Gly Glu Asp Tyr Tyr Trp Ser Val Gly Ala Asn Ala Val Phe Gly
 515 520 525
 Val Gln Pro Thr Phe Glu Gly Thr Ser Met Gly Ser Tyr Asp Ala Thr
 530 535 540
 Phe Leu Glu Asp Ser Tyr Asn Thr Val Asn Ser Ile Met Trp Ala Gly
 545 550 555 560
 Asn Leu Ala Ala Thr His Ala Gly Asn Ile Gly Asn Ile Thr His Ile
 565 570 575
 Gly Ala His Tyr Tyr Trp Glu Ala Tyr His Val Leu Gly Asp Gly Ser

 580 585 590
 Val Met Pro Tyr Arg Ala Met Pro Lys Thr Asn Thr Tyr Thr Leu Pro
 595 600 605
 Ala Ser Leu Pro Gln Asn Gln Ala Ser Tyr Ser Ile Gln Ala Ser Ala
 610 615 620
 Gly Ser Tyr Val Ala Ile Ser Lys Asp Gly Val Leu Tyr Gly Thr Gly
 625 630 635 640
 Val Ala Asn Ala Ser Gly Val Ala Thr Val Ser Met Thr Lys Gln Ile
 645 650 655

 Thr Glu Asn Gly Asn Tyr Asp Val Val Ile Thr Arg Ser Asn Tyr Leu
 660 665 670
 Pro Val Ile Lys Gln Ile Gln Val Gly Glu Pro Ser Pro Tyr Gln Pro
 675 680 685
 Val Ser Asn Leu Thr Ala Thr Thr Gln Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys
 690 695 700
 Trp Glu Ala Pro Ser Ala Lys Lys Ala Glu Gly Ser Arg Glu Val Lys
 705 710 715 720

Arg Ile Gly Asp Gly Leu Phe Val Thr Ile Glu Pro Ala Asn Asp Val

725 730 735

Arg Ala Asn Glu Ala Lys Val Val Leu Ala Ala Asp Asn Val Trp Gly

740 745 750

Asp Asn Thr Gly Tyr Gln Phe Leu Leu Asp Ala Asp His Asn Thr Phe

755 760 765

Gly Ser Val Ile Pro Ala Thr Gly Pro Leu Phe Thr Gly Thr Ala Ser

770 775 780

Ser Asn Leu Tyr Ser Ala Asn Phe Glu Tyr Leu Ile Pro Ala Asn Ala

785 790 795 800

Asp Pro Val Val Thr Thr Gln Asn Ile Ile Val Thr Gly Gln Gly Glu

805 810 815

Val Val Ile Pro Gly Gly Val Tyr Asp Tyr Cys Ile Thr Asn Pro Glu

820 825 830

Pro Ala Ser Gly Lys Met Trp Ile Ala Gly Asp Gly Gly Asn Gln Pro

835 840 845

Ala Arg Tyr Asp Asp Phe Thr Phe Glu Ala Gly Lys Lys Tyr Thr Phe

850 855 860

Thr Met Arg Arg Ala Gly Met Gly Asp Gly Thr Asp Met Glu Val Glu

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

Ala Ala Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly

915 920 925

Val Ser Pro Lys Val Cys Lys Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu

930 935 940

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

945 950 955 960

Thr Leu Lys Trp Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn

965	970	975	
Pro Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly			
980	985	990	
Ile Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly His Gly			
995	1000	1005	
Trp Lys Pro Gly Asn Ala Pro Gly Ile Ala Gly Tyr Asn Ser Asn Gly			
1010	1015	1020	
Cys Val Tyr Ser Glu Ser Phe Gly Leu Gly Gly Ile Gly Val Leu Thr			
1025	1030	1035	1040
Pro Asp Asn Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Leu Asp Leu Pro Asn Gly Gly			
1045	1050	1055	
Lys Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu			
1060	1065	1070	
His Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe			
1075	1080	1085	
Thr Asn Ala Leu Leu Glu Glu Thr Ile Thr Ala Lys Gly Val Arg Ser			
1090	1095	1100	
Pro Lys Ala Ile Arg Gly Arg Ile Gln Gly Thr Trp Arg Gln Lys Thr			
1105	1110	1115	1120
Val Asp Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe Gln			
1125	1130	1135	
Ser Thr Asp Met Phe Tyr Ile Asp Leu Asp Glu Val Glu Ile Lys Ala			
1140	1145	1150	
Asn Gly Lys Arg Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His			
1155	1160	1165	
Gly Glu Ala Pro Ala Glu Trp Thr Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly			
1170	1175	1180	
Gln Gly Trp Leu Cys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Asp Trp Leu Thr Ala			
1185	1190	1195	1200
His Gly Gly Ser Asn Val Val Ser Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala			
1205	1210	1215	
Leu Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Ile Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr			

1220	1225	1230	
Lys Val Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His			
1235	1240	1245	
Tyr Ala Val Met Ile Ser Lys Thr Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr			
1250	1255	1260	
Val Val Phe Glu Glu Thr Pro Asn Gly Ile Asn Lys Gly Gly Ala Arg			
1265	1270	1275	1280
Phe Gly Leu Ser Thr Glu Ala Asn Gly Ala Lys Pro Gln Ser Val Trp			
1285	1290	1295	
Ile Glu Arg Thr Val Asp Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe			
1300	1305	1310	
Arg His Tyr Asn Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile Leu Leu Asp Asp Ile			
1315	1320	1325	
Gln Phe Thr Met Gly Gly Ser Pro Thr Pro Thr Asp Tyr Thr Tyr Thr			
1330	1335	1340	
Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu Thr Glu Thr Thr			
1345	1350	1355	1360
Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu			
1365	1370	1375	
Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Lys Cys Val Asn Val Thr			
1380	1385	1390	
Val Asn Ser Thr Gln Phe Asn Pro Val Gln Asn Leu Thr Ala Glu Gln			
1395	1400	1405	
Ala Pro Asn Ser Met Asp Ala Ile Leu Lys Trp Asn Ala Pro Ala Ser			
1410	1415	1420	
Lys Arg Ala Glu Val Leu Asn Glu Asp Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala			
1425	1430	1435	1440
Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr			
1445	1450	1455	
Thr Pro Pro Pro Gly Gly Ser Ser Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile			
1460	1465	1470	

Cys Val Ser Ser Ala Ser Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro
 1475 1480 1485
 Asp Asn Tyr Leu Val Thr Pro Glu Leu Ser Leu Pro Gly Gly Gly Thr
 1490 1495 1500
 Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His
 1505 1510 1515 1520

 Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala
 1525 1530 1535
 Asn Ala Leu Leu Glu Glu Val Leu Thr Ala Lys Thr Val Val Thr Ala
 1540 1545 1550
 Pro Glu Ala Ile Arg Gly Thr Arg Ala Gln Gly Thr Trp Tyr Gln Lys
 1555 1560 1565
 Thr Val Gln Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe
 1570 1575 1580
 Gly Cys Thr Asp Phe Phe Trp Ile Asn Leu Asp Asp Val Val Ile Thr

 1585 1590 1595 1600
 Ser Gly Asn Ala Pro Ser Tyr Thr Tyr Thr Ile Tyr Arg Asn Asn Thr
 1605 1610 1615
 Gln Ile Ala Ser Gly Val Thr Glu Thr Thr Tyr Arg Asp Pro Asp Leu
 1620 1625 1630
 Ala Thr Gly Phe Tyr Thr Tyr Gly Val Lys Val Val Tyr Pro Asn Gly
 1635 1640 1645
 Glu Ser Ala Ile Glu Thr Ala Thr Leu Asn Ile Thr Ser Leu Ala Asp
 1650 1655 1660

 Val Thr Ala Gln Lys Pro Tyr Thr Leu Thr Val Val Gly Lys Thr Ile
 1665 1670 1675 1680
 Thr Val Thr Cys Gln Gly Glu Ala Met Ile Tyr Asp Met Asn Gly Arg
 1685 1690 1695
 Arg Leu Ala Ala Gly Arg Asn Thr Val Val Tyr Thr Ala Gln Gly Gly
 1700 1705 1710
 His Tyr Ala Val Met Val Val Val Asp Gly Lys Ser Tyr Val Glu Lys
 1715 1720 1725

Leu Ala Val Lys

1730

<210> 63

<211> 2164

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 63

Met Arg Lys Leu Asn Ser Leu Phe Ser Leu Ala Val Leu Leu Ser Leu

1 5 10 15

Leu Cys Trp Gly Gln Thr Ala Ala Ala Gln Gly Gly Pro Lys Thr Ala

20 25 30

Pro Ser Val Thr His Gln Ala Val Gln Lys Gly Ile Arg Thr Ser Lys

35 40 45

Ala Lys Asp Leu Arg Asp Pro Ile Pro Ala Gly Met Ala Arg Ile Ile

50 55 60

Leu Glu Ala His Asp Val Trp Glu Asp Gly Thr Gly Tyr Gln Met Leu

65 70 75 80

Trp Asp Ala Asp His Asn Gln Tyr Gly Ala Ser Ile Pro Glu Glu Ser

85 90 95

Phe Trp Phe Ala Asn Gly Thr Ile Pro Ala Gly Leu Tyr Asp Pro Phe

100 105 110

Glu Tyr Lys Val Pro Val Asn Ala Asp Ala Ser Phe Ser Pro Thr Asn

115 120 125

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

130 135 140

Asp Tyr Val Ile Ile Asn Pro Asn Pro Gly Ile Ile Tyr Ile Val Gly

145 150 155 160

Glu Gly Val Ser Lys Gly Asn Asp Tyr Val Val Glu Ala Gly Lys Thr

165 170 175

Tyr His Phe Thr Val Gln Arg Gln Gly Pro Gly Asp Ala Ala Ser Val

180 185 190

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

195 200 205
Gln Trp Ser Val Ser Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Trp Gln Ala Pro

210 215 220
Ala Ser Asp Lys Arg Thr Tyr Val Leu Asn Glu Ser Phe Asp Thr Gln
225 230 235 240

Thr Leu Pro Asn Gly Trp Thr Met Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly His
245 250 255
Asn Trp Leu Ser Thr Ile Asn Val Tyr Asn Thr Ala Thr His Thr Gly
260 265 270

Asp Gly Ala Met Phe Ser Lys Ser Trp Thr Ala Ser Ser Gly Ala Lys
275 280 285

Ile Asp Leu Ser Pro Asp Asn Tyr Leu Val Thr Pro Lys Phe Thr Val
290 295 300

Pro Glu Asn Gly Lys Leu Ser Tyr Trp Val Ser Ser Gln Glu Pro Trp
305 310 315 320

Thr Asn Glu His Tyr Gly Val Phe Leu Ser Thr Thr Gly Asn Glu Ala
325 330 335

Ala Asn Phe Thr Ile Lys Leu Leu Glu Glu Thr Leu Gly Ser Gly Lys

340 345 350
Pro Ala Pro Met Asn Leu Val Lys Ser Glu Gly Val Lys Ala Pro Ala

355 360 365
Pro Tyr Gln Glu Arg Thr Ile Asp Leu Ser Ala Tyr Ala Gly Gln Gln

370 375 380
Val Tyr Leu Ala Phe Arg His Phe Gly Cys Thr Gly Ile Phe Arg Leu

385 390 395 400
Tyr Leu Asp Asp Val Ala Val Ser Gly Glu Gly Ser Ser Asn Asp Tyr

405 410 415

Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Asn Val Val Ile Ala Gln Asn Leu Thr
420 425 430

Ala Thr Thr Phe Asn Gln Glu Asn Val Ala Pro Gly Gln Tyr Asn Tyr

435 440 445
 Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Val Cys Lys
 450 455 460
 Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu Phe Ala Pro Val Gln Asn Leu
 465 470 475 480
 Thr Gly Ser Ala Val Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys Trp Asp Ala Pro

 485 490 495
 Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu Ser
 500 505 510
 Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly
 515 520 525
 Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr Thr Pro Pro Pro Gly Gly Ser Ser Phe
 530 535 540
 Ala Gly His Asn Ser Ala Ile Cys Val Ser Ser Ala Ser Tyr Ile Asn
 545 550 555 560

 Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Val Thr Pro Glu Leu
 565 570 575
 Ser Leu Pro Asn Gly Gly Thr Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp
 580 585 590
 Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly
 595 600 605
 Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn Ala Leu Leu Glu Glu Val Leu Thr
 610 615 620
 Ala Lys Thr Val Val Thr Ala Pro Glu Ala Ile Arg Gly Thr Arg Val

 625 630 635 640
 Gln Gly Thr Trp Tyr Gln Lys Thr Val Gln Leu Pro Ala Gly Thr Lys
 645 650 655
 Tyr Val Ala Phe Arg His Phe Gly Cys Thr Asp Phe Phe Trp Ile Asn
 660 665 670
 Leu Asp Asp Val Glu Ile Lys Ala Asn Gly Lys Arg Ala Asp Phe Thr
 675 680 685
 Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His Gly Glu Ala Pro Ala Glu Trp Thr

690	695	700	
Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Gln Gly Trp Leu Cys Leu Ser Ser			
705	710	715	720
Gly Gln Leu Gly Trp Leu Thr Ala His Gly Gly Thr Asn Val Val Ala			
	725	730	735
Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala Leu Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Ile			
	740	745	750
Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr Lys Val Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val			
	755	760	765
Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His Tyr Ala Val Met Ile Ser Lys Thr			
	770	775	780
Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr Val Val Phe Glu Glu Thr Pro Asn			
785	790	795	800
Gly Ile Asn Lys Gly Gly Ala Arg Phe Gly Leu Ser Thr Glu Ala Asn			
	805	810	815
Gly Ala Lys Pro Gln Ser Val Trp Ile Glu Arg Thr Val Asp Leu Pro			
	820	825	830
Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Tyr Asn Cys Ser Asp Leu			
	835	840	845
Asn Tyr Ile Leu Leu Asp Asp Ile Gln Phe Thr Met Gly Gly Ser Pro			
	850	855	860
Thr Pro Thr Asp Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile			
865	870	875	880
Lys Glu Gly Leu Thr Glu Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr			
	885	890	895
Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser			
	900	905	910
Pro Lys Glu Cys Val Asn Val Thr Val Asp Pro Val Gln Phe Asn Pro			
	915	920	925
Val Gln Asn Leu Thr Gly Ser Ala Val Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys			
	930	935	940

Trp Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Thr
 945 950 955 960
 Leu Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile
 965 970 975
 Asp Ala Asp Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr Thr Pro Pro Pro Gly
 980 985 990

 Gly Thr Ser Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile Cys Val Ser Ser Ala
 995 1000 1005
 Ser Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Val
 1010 1015 1020
 Thr Pro Glu Leu Ser Leu Pro Asn Gly Gly Thr Leu Thr Phe Trp Val
 1025 1030 1035 1040
 Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr Ala Val Tyr Ala
 1045 1050 1055
 Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn Ala Leu Leu Glu

 1060 1065 1070
 Glu Val Leu Thr Ala Lys Thr Val Val Thr Ala Pro Glu Ala Ile Arg
 1075 1080 1085
 Gly Thr Arg Val Gln Gly Thr Trp Tyr Gln Lys Thr Val Gln Leu Pro
 1090 1095 1100
 Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe Gly Cys Thr Asp Phe
 1105 1110 1115 1120
 Phe Trp Ile Asn Leu Asp Asp Val Glu Ile Lys Ala Asn Gly Lys Arg
 1125 1130 1135

 Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His Gly Glu Ala Pro
 1140 1145 1150
 Ala Glu Trp Thr Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Gln Gly Trp Leu
 1155 1160 1165
 Cys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Asp Trp Leu Thr Ala His Gly Gly Thr
 1170 1175 1180
 Asn Val Val Ala Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala Leu Asn Pro Asp
 1185 1190 1195 1200

Asn Tyr Leu Ile Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr Lys Val Lys Tyr

1205

1210

1215

Tyr Tyr Ala Val Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His Tyr Ala Val Met

1220

1225

1230

Ile Ser Lys Thr Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr Val Val Phe Glu

1235

1240

1245

Glu Thr Pro Asn Gly Ile Asn Lys Gly Gly Ala Arg Phe Gly Leu Ser

1250

1255

1260

Thr Glu Ala Asn Gly Ala Lys Pro Gln Ser Val Trp Ile Glu Arg Thr

1265

1270

1275

1280

Val Asp Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Tyr Asn

1285

1290

1295

Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile Leu Leu Asp Asp Ile Gln Phe Thr Met

1300

1305

1310

Gly Gly Ser Pro Thr Pro Thr Asp Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp

1315

1320

1325

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

1330

1335

1340

Gly Val Ala Thr Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr

1345

1350

1355

1360

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

1365

1370

1375

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

1380

1385

1390

Val Thr Leu Lys Trp Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro

1395

1400

1405

Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala Ser

1410

1415

1420

Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr Thr

1425

1430

1435

1440

Pro Pro Pro Gly Gly Thr Ser Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile Cys

1445	1450	1455	
Val Ser Ser Ala Ser Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp			
1460	1465	1470	
Asn Tyr Leu Val Thr Pro Glu Leu Ser Leu Pro Asn Gly Gly Thr Leu			
1475	1480	1485	
Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr			
1490	1495	1500	
Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn			
1505	1510	1515	1520
Ala Leu Leu Glu Glu Val Leu Thr Ala Lys Thr Val Val Thr Ala Pro			
1525	1530	1535	
Glu Ala Ile Arg Gly Thr Arg Val Gln Gly Thr Trp Tyr Gln Lys Thr			
1540	1545	1550	
Val Gln Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe Gly			
1555	1560	1565	
Cys Thr Asp Phe Phe Trp Ile Asn Leu Asp Asp Val Glu Ile Lys Ala			
1570	1575	1580	
Asn Gly Lys Arg Ala Asp Phe Thr Glu Thr Phe Glu Ser Ser Thr His			
1585	1590	1595	1600
Gly Glu Ala Pro Ala Glu Trp Thr Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly			
1605	1610	1615	
Gln Gly Trp Leu Cys Leu Ser Ser Gly Gln Leu Gly Trp Leu Thr Ala			
1620	1625	1630	
His Gly Gly Thr Asn Val Val Ala Ser Phe Ser Trp Asn Gly Met Ala			
1635	1640	1645	
Leu Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Ile Ser Lys Asp Val Thr Gly Ala Thr			
1650	1655	1660	
Lys Val Lys Tyr Tyr Tyr Ala Val Asn Asp Gly Phe Pro Gly Asp His			
1665	1670	1675	1680
Tyr Ala Val Met Ile Ser Lys Thr Gly Thr Asn Ala Gly Asp Phe Thr			
1685	1690	1695	
Val Val Phe Glu Glu Thr Pro Asn Gly Ile Asn Lys Gly Gly Ala Arg			

1700	1705	1710	
Phe Gly Leu Ser Thr Glu Ala Asn Gly Ala Lys Pro Gln Ser Val Trp			
1715	1720	1725	
Ile Glu Arg Thr Val Asp Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe			
1730	1735	1740	
Arg His Tyr Asn Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile Leu Leu Asp Asp Ile			
1745	1750	1755	1760
Gln Phe Thr Met Gly Gly Ser Pro Thr Pro Thr Asp Tyr Thr Tyr Thr			
1765	1770	1775	
Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu Thr Glu Thr Thr			
1780	1785	1790	
Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His Glu Tyr Cys Val Glu			
1795	1800	1805	
Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys Glu Cys Val Asn Val Thr			
1810	1815	1820	
Ile Asn Pro Thr Gln Phe Asn Pro Val Gln Asn Leu Thr Ala Glu Gln			
1825	1830	1835	1840
Ala Pro Asn Ser Met Asp Ala Ile Leu Lys Trp Asn Ala Pro Ala Ser			
1845	1850	1855	
Lys Arg Ala Glu Val Leu Asn Glu Asp Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala			
1860	1865	1870	
Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr			
1875	1880	1885	
Thr Pro Pro Pro Gly Gly Ser Ser Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile			
1890	1895	1900	
Cys Val Ser Ser Ala Ser Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro			
1905	1910	1915	1920
Asp Asn Tyr Leu Val Thr Pro Glu Leu Ser Leu Pro Gly Gly Gly Thr			
1925	1930	1935	
Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His			
1940	1945	1950	

Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala
 1955 1960 1965
 Asn Ala Leu Leu Glu Glu Val Leu Thr Ala Lys Thr Val Val Thr Ala
 1970 1975 1980
 Pro Glu Ala Ile Arg Gly Thr Arg Val Gln Gly Thr Trp Tyr Gln Lys
 1985 1990 1995 2000

Thr Val Gln Leu Pro Ala Gly Thr Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Phe
 2005 2010 2015
 Gly Cys Thr Asp Phe Phe Trp Ile Asn Leu Asp Asp Val Val Ile Thr
 2020 2025 2030
 Ser Gly Asn Ala Pro Ser Tyr Thr Tyr Thr Ile Tyr Arg Asn Asn Thr
 2035 2040 2045
 Gln Ile Ala Ser Gly Val Thr Glu Thr Thr Tyr Arg Asp Pro Asp Leu
 2050 2055 2060
 Ala Thr Gly Phe Tyr Thr Tyr Gly Val Lys Val Val Tyr Pro Asn Gly

2065 2070 2075 2080
 Glu Ser Ala Ile Glu Thr Ala Thr Leu Asn Ile Thr Ser Leu Ala Asp
 2085 2090 2095
 Val Thr Ala Gln Lys Pro Tyr Thr Leu Thr Val Val Gly Lys Thr Ile
 2100 2105 2110
 Thr Val Thr Cys Gln Gly Glu Ala Met Ile Tyr Asp Met Asn Gly Arg
 2115 2120 2125
 Arg Leu Ala Ala Gly Arg Asn Thr Val Val Tyr Thr Ala Gln Gly Gly
 2130 2135 2140

His Tyr Ala Val Met Val Val Val Asp Gly Lys Ser Tyr Val Glu Lys
 2145 2150 2155 2160
 Leu Ala Val Lys

<210> 64
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> X can be either S or Y

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> X can be either Y or S

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> X can be either P or S

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> X can be either K or Q

<220><221> VARIANT

<222> (8)

<223> X can be either I or V

<400> 64

Asp Xaa Xaa Trp Asn Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 65

Asn Ser Tyr Trp Gly Glu Asp

1 5

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> X can be either V or I

<400> 66

Ile Gly Asn Xaa Thr His Ile Gly Ala His Tyr

1 5 10

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 67

Glu Gly Gly Pro Ser Ala Asp Asn

1 5

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> X can be either N or D

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> X can be either S or Y

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> X can be either S or P

<400> 68

Xaa Gln Xaa Trp Ala Xaa Pro

1 5

<210> 69

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 69

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

1 5 10 15

Lys Trp Asp Ala Pro Ser Thr

20

<210> 70

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 70

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

1 5 10 15

Lys Trp Glu Ala Pro Ser Ala

20

<210> 71

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 71

Pro Val Gln Asn Leu Thr Gly Ser Ser Val Gly Gln Lys Val Thr Leu

1 5 10 15

Lys Trp Asp Ala Pro Ser Thr

20

<210> 72

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 72

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

1 5 10 15

Lys Trp Asp Ala Pro Asn Gly

20

<210> 73

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 73

Pro Val Lys Asn Leu Lys Ala Gln Pro Asp Gly Gly Asp Val Val Leu
1 5 10 15

Lys Trp Glu Ala Pro Ser Ala
20

<210> 74

<211> 23

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 74

Pro Val Gln Asn Leu Thr Ala Glu Gln Ala Pro Asn Ser Met Asp Ala
1 5 10 15

Ile Leu Lys Trp Asn Ala Pro
20

<210> 75

<211> 24

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 75

Pro Val Gln Asn Leu Thr Gln Trp Ser Val Ser Gly Gln Thr Val Thr
1 5 10 15

Leu Thr Trp Gln Ala Pro Ala Ser
20

<210> 76

<211> 27

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 76

Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu
1 5 10 15

Thr Glu Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala
20 25

<210> 77

<211> 27

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 77

Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Asn Val Val Ile Ala Gln Asn Leu

1 5 10 15

Thr Ala Thr Thr Phe Asn Gln Glu Asn Val Ala

20 25

<210> 78

<211> 28

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 78

Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Leu

1 5 10 15

Thr Ala Glu Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala

20 25

<210> 79

<211> 16

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> X can be NP or NPNP or NPNPNP or NPNPNPNP or NPNPNPNPNP or
NPNPNPNPNPNP

<400> 79

Pro Asn Gly Thr Pro Xaa Xaa Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu Ser Phe

1 5 10 15

<210> 80

<211> 325

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 80

Gly Gly Pro Lys Thr Ala Pro Ser Val Thr His Gln Ala Val Gln Lys

1	5	10	15
Gly Ile Arg Thr	Ser Lys Ala Lys Asp Leu Arg Asp Pro	Ile Pro Ala	
	20	25	30
Gly Met Ala Arg Ile	Ile Leu Glu Ala His Asp Val Trp Glu Asp Gly		
	35	40	45
Thr Gly Tyr Gln Met	Leu Trp Asp Ala Asp His Asn Gln Tyr Gly Ala		
	50	55	60
Ser Ile Pro Glu Glu	Ser Phe Trp Phe Ala Asn Gly Thr Ile Pro Ala		
65	70	75	80
Gly Leu Tyr Asp Pro	Phe Glu Tyr Lys Val Pro Val Asn Ala Asp Ala		
	85	90	95
Ser Phe Ser Pro Thr	Asn Phe Val Leu Asp Gly Thr Ala Ser Ala Asp		
	100	105	110
Ile Pro Ala Gly Thr	Tyr Asp Tyr Val Ile Ile Asn Pro Asn Pro Gly		
	115	120	125
Ile Ile Tyr Ile Val	Gly Glu Gly Val Ser Lys Gly Asn Asp Tyr Val		
	130	135	140
Val Glu Ala Gly Lys	Thr Tyr His Phe Thr Val Gln Arg Gln Gly Pro		
145	150	155	160
Gly Asp Ala Ala Ser	Val Val Val Thr Gly Glu Gly Gly Asn Glu Phe		
	165	170	175
Ala Pro Val Gln Asn	Leu Gln Trp Ser Val Ser Gly Gln Thr Val Thr		
	180	185	190
Leu Thr Trp Gln Ala	Pro Ala Ser Asp Lys Arg Thr Tyr Val Leu Asn		
	195	200	205
Glu Ser Phe Asp Thr	Gln Thr Leu Pro Asn Gly Trp Thr Met Ile Asp		
	210	215	220
Ala Asp Gly Asp Gly	His Asn Trp Leu Ser Thr Ile Asn Val Tyr Asn		
225	230	235	240
Thr Ala Thr His Thr	Gly Asp Gly Ala Met Phe Ser Lys Ser Trp Thr		
	245	250	255
Ala Ser Ser Gly Ala	Lys Ile Asp Leu Ser Pro Asp Asn Tyr Leu Val		

260 265 270

Thr Pro Lys Phe Thr Val Pro Glu Asn Gly Lys Leu Ser Tyr Trp Val
275 280 285

Ser Ser Gln Glu Pro Trp Thr Asn Glu His Tyr Gly Val Phe Leu Ser
290 295 300

Thr Thr Gly Asn Glu Ala Ala Asn Phe Thr Ile Lys Leu Leu Glu Glu
305 310 315 320

Thr Leu Gly Ser Gly
325

<210> 81
<211> 260
<212> PRT
<213> Porphyromonas gingivalis
<400> 81

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

1 5 10 15
Gly Gln Gln Val Tyr Leu Ala Phe Arg His Phe Gly Cys Thr Gly Ile
20 25 30

Phe Arg Leu Tyr Leu Asp Asp Val Ala Val Ser Gly Glu Gly Ser Ser
35 40 45

Asn Asp Tyr Thr Tyr Thr Val Tyr Arg Asp Asn Val Val Ile Ala Gln
50 55 60

Asn Leu Thr Ala Thr Thr Phe Asn Gln Glu Asn Val Ala Pro Gly Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Tyr Cys Val Glu Val Lys Tyr Thr Ala Gly Val Ser Pro Lys
85 90 95

Val Cys Lys Asp Val Thr Val Glu Gly Ser Asn Glu Phe Ala Pro Val
100 105 110

Gln Asn Leu Thr Gly Ser Ala Val Gly Gln Lys Val Thr Leu Lys Trp
115 120 125

Asp Ala Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Thr Leu
130 135 140

Ser Glu Ser Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp

145 150 155 160

Ala Asp Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr Thr Pro Pro Pro Gly Gly

165 170 175

Ser Ser Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile Cys Val Ser Ser Ala Ser

180 185 190

Tyr Ile Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Val Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ala Gln Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr Ala Val Tyr Ala Ser

225 230 235 240

Ser Thr Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn Ala Leu Leu Glu Glu

245 250 255

Val Leu Thr Ala

260

<210> 82

<211> 258

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 82

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

1 5 10 15

Lys Tyr Val Ala Phe Arg His Tyr Asn Cys Ser Asp Leu Asn Tyr Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Glu Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Thr Gly Asn His

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Asn Val Thr Val Asp Pro Val Gln Phe Asn Pro Val Gln Asn

100 105 110

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

115 120 125

Pro Asn Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Gly Thr Thr Thr Leu Ser Glu

130 135 140

Ser Phe Glu Asn Gly Ile Pro Ala Ser Trp Lys Thr Ile Asp Ala Asp

145 150 155 160

Gly Asp Gly Asn Asn Trp Thr Thr Thr Pro Pro Pro Gly Gly Thr Ser

165 170 175

Phe Ala Gly His Asn Ser Ala Ile Cys Val Ser Ser Ala Ser Tyr Ile

180 185 190

Asn Phe Glu Gly Pro Gln Asn Pro Asp Asn Tyr Leu Val Thr Pro Glu

195 200 205

Leu Ser Leu Pro Asn Gly Gly Thr Leu Thr Phe Trp Val Cys Ala Gln

210 215 220

Asp Ala Asn Tyr Ala Ser Glu His Tyr Ala Val Tyr Ala Ser Ser Thr

225 230 235 240

Gly Asn Asp Ala Ser Asn Phe Ala Asn Ala Leu Leu Glu Glu Val Leu

245 250 255

Thr Ala

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Porphyromonas gingivalis

<400> 83

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

1 5 10 15

<210> 84

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400>
 > 84

Glu Gly Leu Thr Ala Thr Thr Phe Glu Glu Asp Gly Val Ala Ala
 1 5 10 15

<210> 85
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Porphyromonas gingivalis
 <400> 85

Gly Thr Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Asn Pro Gly
 1 5 10 15

Thr

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 59

【변경전】

상기 키메라 또는 융합 단백질은

【변경후】

상기 융합 단백질은