

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07K 1/00  
C07K 14/155  
A61K 39/21

(11) 공개번호 10-2005-0067411  
(43) 공개일자 2005년07월01일

(21) 출원번호 10-2005-7005874  
(22) 출원일자 2005년04월04일  
    번역문 제출일자 2005년04월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/RU2003/000421  
    국제출원일자 2003년09월25일

(87) 국제공개번호 WO 2004/031212  
    국제공개일자 2004년04월15일

(30) 우선권주장 2002126396 2002년10월03일 러시아(RU)

(71) 출원인 스테이트 리서치 센터 오브 바이올로지 앤드 바이오테크놀로지 “백터”  
러시아, 630559, 노보시비르스카야 오블라스트, 노보시비르스키 알-엔, 피지티 콜트소보

(72) 발명자 마크슈토브, 아미르, 자키에비치  
러시아, 630559, 노보시비르스카야 오블라스트, 12-27, 포스, 콜트소보  
라즈히코브, 알렉산더, 보리소비치  
러시아, 630559, 노보시비르스카야 오블라스트, 24-5, 포스, 콜트소보  
코로보브, 알렉산더, 알렉산드로비치  
러시아, 188640, 세스트로레츠크, 265-102, 프리모르스코에 쇼스세  
마크슈토브, 자키, 아미로비치  
러시아, 630559, 노보시비르스카야 오블라스트, 12-27, 포스, 콜트소보

(74) 대리인 박경재

심사청구 : 없음

(54) 항원성 펩티드

명세서

기술분야

본 출원은 2002년 9월 27일자로 출원된 러시아 특허 출원 No. 2002126396을 우선권으로 하며, 전문을 참고문헌으로 첨부한다.

연방 정부의 지원을 받은 연구 개발

미국 정부는 미국립보건원의 Nos. ISTC #2450 및 BTEP #34의 지원에 따라 본 발명의 일부 권한을 보유하고 있다.

본 발명은 항원성 펩티드에 관계한다.

배경기술

인체 건강에 중요한 여러 병원균은 HIV-1, HIV-2, B형 및 C형 간염, 인플루엔자, 뎅그열 타입 1-4 바이러스, 말라리아, 결핵과 같은 가변성 병원균들이다. 이와 같은 병원균들은 매우 심한 유전적 변이성을 가지기 때문에 백신 개발에 있어서 문제가 된다. 특히, HIV에 감염된 사람이 전세계적으로 급속하게 증가되고, 의료 지원시설이 열악한 지역에서 심각하다. 매우 효과적인 백신을 개발하면 이와 같은 유행병이 전파되는 것을 제한시키는데 도움이 될 수 있다. 이와 같은 백신을 개발하는데 있어서 장애가 되는 것중에 하나가 HIV의 심각한 유전적 다변성이다. 상이한 서브타입, 단일 서브타입에서, 심지어 한 개인에서도 다양한 부분에서 유전적 다변성이 나타난다. 이와 같은 다변성은 바이러스 복제 동안에 생성되는 바이러스 단백질의 높은 돌연변이를 때문이다(참고. Coffin, J.M.Science 1995, 267:483-489; Delwart et al., J ViroL 1994 68:6672-6683; Markham R.B. et al. Proc. NatL Acad. Sci. U.S.A. 1998, 95:12568-12573; and McCutchan, F.E. et al. AIDS 1996 10 Suppl 3:S13-S20, 각 참고문헌이 전문 첨부되어 있다).

다중 항원 결정부위에 동시에 노출된 동물 모델에서 종종 이들 각각에 대한 면역 반응이 유도되는 것을 볼 수 있다 (Thomson, S.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92:5845-5849; Thomson, S.A. et al. J Virol. 1998, 72: 22461; and Woodberry, T. et al. J ViroL 1999, 73:5320-5325, 각 참고문헌이 전문 첨부되어 있다). 이는 다중 항원 결정부위가 단일 백신 구조물의 성분으로 적합하다는 것을 말하는 것이다.

**요약**

가변성 병인균에 대한 면역 반응의 보호 성분은 단백질의 가변 부분에 대한 것이다. 반면, 보호 반응이 단백질의 보존 부분에 대해서 발생된다면 가변성 병인균이 감염을 면역학적으로 제어하거나 예방 백신에 대해 문제를 야기시키지는 않을 것이다. 그러나, 가변성 병인균의 보존 부분에 대한 면역 반응은 비-보호성이라는 것이 증명되기도 한다. 가변성 부분에 근거하여 생성된 펩티드 항원이 보호성 반응을 유도할 수는 있지만, 이와 같은 부분의 가변성이 너무 크기 때문에 개별적인 펩티드 서열을 추가하여 가변성을 만회하는 것은 실질적으로 불가능하다. 가변성 병인균에 대한 가망 백신에는 개인에 노출되는 병인균의 변이체에 대한 면역 반응을 생성하기 위해 다양한 항원이 포함되어야만 한다.

가변성 감염원에 대한 예방 백신 또는 치료에는 항원 가변성 부분에 대한 광범위한 체액성 및 세포 면역 반응을 유도할 수 있는 백신을 작제하는 것이 필요하다. 가변성 감염원에 대한 예방 백신 및 치료에서 관건은 단백질의 성분에서 가변성 또는 초가변성 부분에 대해 면역 반응을 유도할 수 있는 백신을 개발하는데 있다.

한가지 이상의 가망 보호성 에피토프를 포함하는 키메라 펩티드 항원 라이브러리 및 이와 같은 항원을 포함하는 백신 구조체가 보호성 면역 반응을 일으킬 수 있다. 특히, 키메라 펩티드 라이브러리는 HIV-1, HIV-2, B형 및 C형 감염, 인플루엔자, 뎅그열 타입 1-4 바이러스, 말라리아, 결핵 및 다른 가변성 병인균에 대해 체액성 및 세포 반응을 모두 포함하는 보호성 면역 반응을 유도할 수 있다.

키메라 펩티드 라이브러리를 자연적으로 생성되는 또는 단백질 에피토프의 가망 변이체를 포함하도록 고안할 수도 있다. 이와 같은 방식으로 개발된 펩티드 라이브러리는 광범위한 면역 교차 반응을 일으킬 수 있고, 백신, 약물 및 진단 키트를 만드는데 이용할 수도 있을 것이다. 고안 방법은 감염성 물질의 광범위한 항원 결정부위에 적용할 수도 있다. 한 개 감염성 물질에 다른 방법을 적용시킬 수도 있고, 감염성 물질의 한 개 단백질 또는 단백질에서 한 개 에피토프에 다른 방법을 적용시킬 수도 있다.

가변성 키메라 펩티드 라이브러리(VCPLs)라고 하는 키메라 펩티드의 면역 세트는 자연적으로 생성되고, 잠재적으로 항원 활성 부위 가변성을 가진다. 가변성 키메라 펩티드 라이브러리는 한 개 또는 그 이상의 위치에서 가변성을 가지는 상동성 펩티드 세트이다. 이들은 감염 물질의 가변성 보호 결정부위의 유전적 다변성을 모방하여 만든 것이다. 이와 같은 VCPLs는 가변성 감염물질의 항원 다변성을 수용할 수 있는 결합 특이성을 가지는 다양한 범위의 항체 및 세포독성 T-임파세포(CTLs)를 생산할 수 있다. 한 특징에서 항원 펩티드 패밀리를 제조하는 방법에는 병인균 펩티드 부분에 있는 다수의 가변 위치를 배치시키고, 다수의 가변 위치를 포함하는 병인균 펩티드의 펩티드 서열을 선택하고, 병인균 단백질의 가변 위치에서 자연적으로 발생하는 아미노산 잔기의 항원 유사성에 근거하여 가변 부위중 하나에 대해 한 개 또는 그이상의 치환 아미노산 잔기를 선별하고, 치환 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 서열에 근거하여 항원 펩티드 패밀리를 준비하는 단계가 포함된다.

또 다른 측면에서, 펩티드 서열 패밀리를 고안하는 방법에는

병인균 펩티드 부분에 다수의 가변 위치를 배치시키고, 다수의 가변 위치를 포함하는 병인균 펩티드의 펩티드 서열을 선택하고, 병인균 단백질의 가변 위치에서 자연적으로 발생하는 아미노산 잔기의 항원 유사성에 근거하여 가변 부위중 하나에 대한 한 개 또는 그이상의 치환 아미노산 잔기를 선별하여, 펩티드 패밀리를 준비하는 단계가 포함된다.

선별은 항원 유사성 매트릭스를 이용하여 항원 유사성을 결정하는 것이 포함될 수 있다. 항원성 펩티드 패밀리에 각 치환 아미노산 잔기에 빈도를 부여할 수 있다. 준비하는 단계에는 할당된 빈도에서 항원 펩티드 패밀리에 치환 아미노산 잔기의 빈도는 것이 포함된다. 할당에는 자연적으로 발생할 수 있는 변이의 빈도를 고려하는 것이 포함된다. 병인성 단백질에는 초가변 부분이 포함될 수 있다. 병인성 단백질은 바이러스에 연합되어 있을 수 있다. 바이러스는 HIV, B형 또는 C형 간염 바이러스, 인플루엔자가 될 수 있다. 병인균 단백질은 HIV gp 120가 될 수도 있다. 가변 부분은 VI, V2, V3, V4, V5 부분이 될 수 있다. 병인균 단백질은 말라리아 병인균, 뎅그열 병인균, 결핵 병인균과 연관될 수 있다.

항원성 펩티드 패밀리에 병인균 단백질의 각 자연 발생 서열 부분에 유사한 항원성을 함께 가지는 성분들이 포함될 수도 있다. 항원성 펩티드 패밀리에 병인균 단백질의 비-자연 발생 서열 부분에 유사한 항원성을 함께 가지는 성분들이 포함될 수도 있다. 이 방법에는 패밀리의 펩티드 서열을 확인하는 것도 포함되고, 확인된 펩티드 서열은 전체 패밀리의 서열 다변성을 대표할 수도 있다. 전체 패밀리의 서열 다변성을 대표하는 것으로 500개 미만의 서열을 확인할 수도 있다. 서열 확인에는 패밀리간의 펩티드 서열 거리를 계산하는 단계가 포함된다. 거리 계산은 항원 유사성 매트릭스를 이용하는 것도 포함된다.

이 방법에는 패밀리의 펩티드와 사람 단백질 부분간에 항원 유사성을 결정하는 것도 포함된다. 이 방법에는 패밀리의 펩티드와 사람 단백질 부분간에 결정된 항원 유사성이 예정된 기준을 초과하는 경우에 패밀리를 준비하기 전에 항원 펩티드로부터 펩티드를 제거하는 단계도 포함된다.

항원 펩티드 패밀리를 준비하는 단계에는 펩티드 패밀리의 화학적 합성 단계도 포함된다. 화학적 합성에는 복합 합성이 포함되는데, 이때 펩티드는 상이한 서열 혼합물로 형성된다. 별개 펩티드를 혼합할 수도 있다. 화학적 합성에는 평행 합성이 포함되는데, 각 펩티드를 다른 펩티드와 별도로 만드는 것이다. 항원 펩티드 패밀리를 준비하는 단계에는 숙주 유기체에 의한 펩티드 패밀리의 발현 단계도 포함된다.

다른 한 측면에서, 조성물에는 병인균 단백질의 가변 부분의 아미노산 서열과 유사한 항원성을 가지는 아미노산 서열의 항원 펩티드 패밀리를 포함하는데, 이때 패밀리내의 각 항원성 펩티드는 패밀리내의 다른 항원 펩티드와는 적어도 한 개 아미노산이 상이한 위치가 포함된다.

한 개 아미노산 잔기는 가변 부분에 있는 다른 것보다는 훨씬 빈번하게 발생한다. 패밀리에는 150개 이상의 또는 1,000개 이상의 상호 독특한 항원 펩티드를 포함할 수 있다. 패밀리에는 100,000개 미만의 또는 50,000개 미만의 상호 독특한 항원 펩티드를 포함할 수 있다. 항원 펩티드 패밀리에는 HIV 서브타입의 서열과 항원성이 유사한 서열을 포함할 수도 있다. 서브타입은 서브타입 A, 서브타입 B, 서브타입 C, 서브타입 D, 서브타입 F, 서브타입 G, 재조합 서브타입, HIV N군 서브타입, HIV O군 서브타입, 이의 복합이 될 수도 있다. 항원 펩티드 패밀리에 적어도 두 가지 요소가 함께 혼합될 수도 있다. 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 분리될 수도 있다. 패밀리에는 다중 항원 펩티드가 포함될 수 있다.

또 다른 측면에서, 개체에서 면역 반응을 유도하는 방법은 병인균 단백질의 가변 부분 아미노산 서열과 유사한 항원성을 가지는 아미노산 서열의 항원성 펩티드 패밀리를 포함하는 조성물을 개체에 투여하는 단계가 포함된다.

유사 항원 매트릭스를 이용하여 항원 유사성을 결정할 수 있다. 병인균 감염 전에 개체에 조성물을 투여할 수도 있다. 항원성 펩티드 패밀리는 병인균 단백질의 서브타입 아미노산 서열에 항원성이 유사한 아미노산서열을 가질 수도 있다. 항원성 펩티드 패밀리는 병인균 단백질의 한 가지 이상의 서브타입 아미노산 서열에 항원성이 유사한 아미노산서열을 가질 수도 있다. 병인균에 감염된 개체에 조성물을 투여할 수 있다. 개체는 병인균 서브타입에 감염될 수도 있다. 항원성 펩티드는 개체가 감염된 서브타입의 아미노산 서열에 항원성이 유사한 아미노산서열을 가질 수도 있다.

또 다른 측면에서, 감염을 진단하는 방법은 병인균 단백질의 가변 부분 아미노산 서열과 유사한 항원성을 가지는 아미노산 서열의 항원성 펩티드 패밀리를 샘플에 접촉시키는 단계가 포함되는데, 이때 패밀리에 각 펩티드는 패밀리에 있는 다른 펩티드에 대해 상대적으로 가변적인 적어도 한 개 아미노산 위치를 가진다.

펩티드 패밀리는 병인균 서브타입 또는 한 개이상의 병인균 서브타입에 항원성이 유사할 수 있다. 펩티드 패밀리를 접촉 전에 기질에 고정시킬 수 있다. 이 진단 방법에는 패밀리 펩티드에 특이적으로 결합하는 항체가 샘플에 포함되어 있는 지를 결정하는 것도 포함된다.

일반적으로 항원 펩티드 라이브러리는 병인균 단백질의 가변 부분의 기존 및 잠재적 다양성을 반영한다. 펩티드 라이브러리를 이용하여 예방, 치료 및 진단에 이용할 수 있다.

병인균 에피토프의 전체 항원 다양성이 라이브러리에 의해 나타날 수 있다. 5개 병인균 전체 변이체의 다양성을 반영할 수 있도록 고안된 라이브러리는 광역의 백신 또는 진단 물질이 될 수 있다. 한가지 이상의 서브타입 병인균을 반영하도록 고안된 라이브러리는 서브타입-특이적인 백신 또는 진단 물질이 될 수 있다.

사람의 단백질에서 발견되는 서열과 매우 유사하여, 자가 면역 반응을 유도할 것 같은 펩티드 서열을 라이브러리에서 제거할 수 있다. 공지 서열을 가지는 임의 가변성 병인균 단백질에 대해 라이브러리를 만들 수도 있다. 가변성 병인균의 예를 들면, HIV-1, HIV-2, B형 또는 C형 간염, 인플루엔자, 뎅그열 타입 1-4 바이러스, 말라리아, 결핵을 포함한다.

한 개 또는 그 이상의 구체예에 대해서는 하기에서 제시한다. 본 발명의 다른 특징 및 장점은 명세서에서 분명하게 나타나고, 청구범위에서 알 수 있을 것이다.

### 발명의 상세한 설명

HIV에 대한 백신 개발에 많은 노력을 드렸음에도 불구하고, 현재까지 성공하지 못하였다. HIV-1 광역의 분리체에 대해 효과가 있도록 하기 위해서는 HIV-1 분이체의 전체 범위를 대변하는 주요 분리체 이뮤노젠을 포함해야만 한다. 이와 같은 이뮤노젠을 확인하고, 이들의 면역학적 성질을 개선시키는 것이 필수적이다(McMichael, A.J., and Hanke, T, Nature Medicine 2003, 9:874-880; Baltimore, D. and Heilman, C. Sci. Am. 1998, 279: 98-103; and van Groen, G. et al. AIDS Res. Hum. Retroviruses 1998, 14 Suppl. 3: S21 I -S22 1, 각 문헌을 참고문헌으로 전문 첨부한다).

따라서, 생성된 백신 구조에는 광역의 HIV-1 분리체에 특이적인 주요 보호성 B-세포 및 T-세포 에피토프와 최신 운반 수단 및 어쥬번트를 포함해야 한다. 체액 및 세포 면역계 모두의 활성화도 요구된다(Berzofsky, J.A., and Berkower, U., AIDS 1995, 9 Suppl. A: S 143-S 157, which is incorporated by reference in its entirety). 점막 및 순환하는 중화 항체에 국소 면역 반응이 HIV 감염을 저해시키는데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 보이나, 바이러스-특이적인 CTLs은 감염된 세포를 제거하는 것으로 보인다(참고 Lehner, T. et al. Science 1992, 258:1365-1369; and Goulder, P.J. and Walker, B.D. Nature Med 1999, 5:1233-1235, 각 문헌을 참고문헌으로 하여 전문 첨부한다).

HIV의 외피 당단백질(env 또는 gp120라고 부름)의 아미노산 서열은 각각의 분리체간에 그리고, 하나의 분리체에 감염된 개체에서 분리된 연속 분리체간에도 상당한 가변성을 가진다. gp120내에 아미노산 가변성은 특정 가변 부위 즉, 이를 하여 V1-V5에 집중된다. 가장 가변성이 큰 부분에는 종종 중화 에피토프가 포함되어, 바이러스가 부분적으로 숙주 면역 반응을 회피하여, 끊임없는 감염을 일으킨다. gp 120의 주요 중화 결정부위는 제3 가변 부분(V3)에 위치한다.

HIV-1에 대한 다수의 펩티드 백신 후보물질은 주요 중화 결정부위로서 V3 부분을 인지하는 것으로 개발되었다. 예를 들면, HIV에 대한 다가(polyvalent) 서브타입 백신의 고안 방법에는 전세계 다양한 지역의 HIV gp120의 V2 및 V3 도메인의 에피토프 결정 부위를 포함한다(참고 U.S. Patent No. 6,042,836, 전문을 참고문헌으로 첨부한다). 면역원성 HIV-1 펩티드를 합성하는 또 다른 방법에는 T-세포 및 B-세포 에피토프의 서열 및 다양한 HIV 분리체로부터 얻은 V3 루프 서열을 나란히 포함하는 합성 펩티드를 고안하는 것이 포함된다(참고 U.S. Patent No. 5,817,754, 각 문헌을 참고문헌으로 첨부한다).

그러나, V3 도메인의 유전적으로 매우 큰 가변성으로 인하여 백신 구조대로 동시에 도입될 수 없는 다양한 서열이 된다.

백신의 경우에 동일한 이유로 인하여, 가변성 감염 물질의 초가변 부분에 대한 항체를 진단하는 것은 지극히 어렵다. 이와 같은 항체는 면역 반응에서 최초 항체이고 우세한 항체이다. 예를 들면, HIV-1 gp120 항체가 된다(참고 Baltimore, D. and Heilman, C. Sci. Am. 1998, 279: 98-103, Berzofsky, J.A., and Berkower, I.J., AIDS 1995, 9 Suppl. A: S 143-S 157, and Carlos, M.P. et al., AIDS Res. Hum. Retroviruses 2000, 16:153-161, 각 문헌을 참고문헌으로 첨부한다).

gp120의 V3 초가변 부분에 대한 이와 같은 항체의 진단은 관련 항체의 유전자형 및 감염성 물질의 유전자형에 따라 달라진다.

HIV-1 광역의 변이체에 상응하는 다중 서열을 이용해야 할 경우도 있다. 그렇지 않으면 바이러스의 변형 변이체 또는 희귀한 변이체를 놓치는 위험이 있다.

펩티드계 백신에는 펩티드 라이브러리가 포함될 수 있다. 펩티드는 병원균 펩티드의 가변 부분에 유사할 수 있다. 특히, 가변 부분에는 공지의 항원 결정부위가 포함될 수 있다. 라이브러리에 펩티드 서열은 가변 부위의 자연 발생적 그리고 잠재 변이성을 고려하여 선택한다.

병원균의 가변 단백질 부분의 유전적 다양성을 모방하는 키메라 펩티드 라이브러리는 광역의 병원균 변이체에 대한 보호성 면역 반응을 유도할 수 있다. 키메라 펩티드 라이브러리를 고안하기 위해, 단백질 서열 정보의 이론적 분석을 실행한다. 이론적 분석 결과로 가변 단백질 부분의 모든 공지의 변이체 및 잠재 변이체를 모방하는 라이브러리를 만들 수 있다. 라이브러리는 특정 서브타입 병원균에 속하는 변이체만을 모방하는 서브타입-특이적인 변이체 또는 한 개 이상의 서브타입에 속하는 변이체를 모방한 광역의 라이브러리가 될 수도 있다. 라이브러리의 펩티드는 다양한 항원 변이체에 특이적인 항체에 결합할 수 있다.

일반적으로, 항원성 키메라 펩티드 라이브러리의 기획은 가변성 병원균의 서열을 조사하는 것으로 시작한다. 단백질의 가변 부분은 공지의 항원 결정부위가 될 수도 있다. 적어도 한 개 가변 부위를 포함하는 단백질 서열내 펩티드 단편은 키메라 펩티드 라이브러리에 기초하여 선별할 수 있다. 단편에는 자연적인 서열 변이를 가지는 한 개 이상의 부위를 가진다. 펩티드 단편에는 비-가변 위치가 포함될 수 있다. 단편은 약 10-50개 잔기, 예를 들면, 길이가 15-45개 잔기 또는 20-40개 길이가 될 수 있다.

펩티드의 각 가변 위치에 대해서, 그 위치에 발생할 수 있는 잔기 및 각 발생 빈도를 확인하였다. 라이브러리에서 각 위치에 잔기 선택은 그 위치에 자연 발생하는 잔기에 항원 유사성을 고려하여 결정한다. 가변 위치에 각 잔기 빈도는 자연 발생하는 빈도 또는 이에 상응하는 항원적으로 유사한 잔기의 빈도에 따라 정해진다. 잔기 선별 및 빈도 측정에 대해서는 하기에서 좀더 상세하게 설명할 것이다.

잔기 선별 및 빈도 할당은 컴퓨터 프로그램을 이용하여 자동적으로 실행할 수 있다.

라이브러리에서 서열의 수(라이브러리의 크기)는 펩티드의 각 위치에서 가망 잔기의 수가 된다. 라이브러리 크기는 예를 들면 200,000,000개 이상 서열, 200,000,000개 미만 서열, 500,000개 미만 서열, 200,000개 미만 서열, 100,000개 미만 서열, 50,000개 미만 서열, 5,000개 이상 서열, 10,000개 이상 서열 또는 20,000개 이상 서열을 포함할 수 있다. 라이브러리 크기는 원하는 크기에 도달할 때까지 최저 빈도를 가지는 잔기를 제거함으로써 감소시킬 수 있다.

키메라 단백질의 면역원 세트(가변 키메라 펩티드 라이브러리 또는 VCPLs)는 항원 활성 부분의 자연 발생 변이 및 가망 변이를 함께 나타낸다. 가변 키메라 펩티드 라이브러리는 한 개 이상의 위치에서 가변성인 상동 펩티드 세트이다. 감염 물질의 주요 가변성 보호 결정부위를 모방하도록 고안할 수 있다. 이와 같은 VCPLs에는 광역의 항체 및 감염성 물질의 항원 가변성의 다양성을 포함할 수 있는 결합 특이성을 가지는 세포 독성 T-임파세포(CTLs)를 유도할 수 있다. 따라서, VCPLs는 현재 존재하는 감염성 물질 변이체 및 미래에 발생할 수 있는 가망 변이체에 대한 체액 및 세포 면역 반응을 모두 유도할 수 있다.

가변성 키메라 펩티드 라이브러리는 이들 펩티드의 보존 부위가 모든 서열에 공통의 아미노산을 대표하도록 삭제하고, 가변 부위의 이형 다변성은 한 개 또는 몇 개 아미노산을 낡는다.

모방 아미노산은 키메라가 될 수 있는데, 다른 말로 하면, 이들은 가변 위치의 일반적인 이형성을 모방하나 공지의 천연 서열 그리고 가망 다변성에 상응하는 위치에서는 발생될 필요가 없다.

VCPLs 고안은 면역 우세 단백질 에피토프의 조직 및 표적 병원균에 대한 보호 면역 반응 유도하는 구조적 증거 전체에 대한 종합적인 조사에 의존해야 한다. 라이브러리 고안은 표적 병원균의 아미노산 서열을 수집, 분석하고, 병원균 서브타입의 유전적 가변성 및 전염병적인 중요성을 평가하는 것으로 시작된다. 병원균에 대해 보호성 면역 반응 개발에 기여하는 보존 부위, 가변 부위 및 초가변 부위의 아미노산 서열을 조사한다.

펩티드 라이브러리의 항원 성질은 라이브러리를 만들게 되는 병원균 펩티드 서열을 선별하여 조절할 수 있다. 예를 들면, 병원균의 특정 서브타입을 모방하는 라이브러리는 서브타입에서 유도된 서열만을 선택하여 기획할 수 있다. 일반적으로 한 개 서브타입 또는 서브타입내에 서열은 이들 계통을 통하여 다른 서브타입의 서열보다는 서로 더 유사하다. 전세계적으로 유행하는 HIV-1에서 M군이 바이러스의 주요 군이 되고, M군에는 다중 서브타입이 포함되어 있다. O군은 "별개(outlier)" 군이고, N군은 M군도 O-군도 아닌 바이러스의 매우 독특한 형이다. HIV-1의 M군의 서브타입은 HIV-1 서열의 계통발생학적으로 연합된 군 또는 계보이고, 라벨된 A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J, K이다. 또한, 재조합 HIV-1 서열이 가능한데, 바이러스 계통에는 한 개 서브타입이상에서 얻은 부분이 포함된다 예를 들면, 참고로 HIV 서열 데이터베이스

스(.www.hiv-web.lanl.gov). 이와 같은 서브타입들은 HIV의 상이한 계통을 나타내고, 지리학적으로도 일부 연관이 있다. 특정 서브타입 또는 재조합 형을 모방하는 라이브러리가 유용할 수도 있는데, 예를 들면, 특정 서브타입은 특정 지정학적 위치에서 주로 발견된다.

항원 활성 부분의 서열의 진화적 변이체의 수는 방대하다. 예를 들면, HIV-1 gp120의 V3 가막 항원 변이성은  $10^{25}$ - $10^{30}$  변이체가 될 정도로 많다. 자연 발생 서열로부터 펩티드의 각 위치에 완전한 변이성이 결정된다면, 원하는 VCPL의 변이성은 항원 변이성의 유전적 다변성을 결정할 수 있는 가장 중요한 아미노산을 인지함으로써 감소시킬 수 있다. 변역 에피토프의 가변 위치에 다양한 아미노산 발생 비율은 문제가 되는 부분의 서열 배열에서 상대적인 발생 빈도로 결정할 수 있다.

VCPL의 크기는 각 가변 위치에 항원으로 가장 중요한 아미노산을 인지하고, 가변 조성물 균을 나타내는 한 개 이상의 조성물 균에 이를 복합시켜 감소시킬 수 있다.

항원 유사성에 근거하여 가변 조성물의 아미노산을 나타내는 균을 결정할 수 있다.

항원 유사성은 예를 들자면 항원-항체 상호작용과 같은 단백질-단백질 상호작용에서 한 개 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 얼마나 쉽게 대체되는지의 정량적인 수치를 측정하는 것이다. 특정 에피토프에서 한 개가 다른 한 개로 치환되어 에피토프의 항원성 거동에 끼치는 영향이 작다면, 두 잔기는 매우 유사한 항원성을 가진다. 역으로, 치환으로 인하여 그 영향이 크다면, 두 잔기는 항원성 유사성이 적다. 일반적으로 물리적, 화학적 성질이 유사한 잔기들이 높은 항원 유사성을 가질 것이다.

항원 유사성은 항원 유사 매트릭스(ASM)로 나타낼 수 있다. 매트릭스 작제에 대해서는 Maksyutov, A.Z., Eroshkin, A.M., and Kulichkov, V.A, Mol. Biol. 1987, 21:30-47을 참고한다. 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다. 매트릭스는 두 잔기의 친화력을 설명할 수 있다. 즉, 3D 구조를 검사하여 구형 단백질에서 두 잔기가 얼마나 자주 접촉하는지를 설명하는 것이다(Wartne, P.K., and Morgan, R.S., J. Mol. Biol. 1978, 118, 289-304, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다). 변역글로블린의 초가변 부분에서 아미노산이 발생하는 빈도로 매트릭스를 조정할 수 있다(참고, Bourgarit, J., J. Ann. Inununol. 1980, 13 ID: 267-287, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다).

초기 매트릭스의 값을 다음 식에 의해 변환할 수 있다;

$$ASM_{ij} = 100 - (R_{ij} + R_{ji})/2$$

각 아미노산 i, j 쌍과  $R_{ij}$  및  $R_{ji}$ 는 초기 매트릭스의 원소이고 따라서 대칭 매트릭스를 만든다. 아미노산이 일치하는 효과를 차등화시키고, 항원 에피토프에 빈번하게 발생하는 잔기의 무게를 증가시키기 위해, 대각선 원소는 다음의 식으로 조절할 수 있다;

$$ASM_{ij} = ASM_{ij} + 5(h_i + s_i + c)$$

이때,  $h_i$ 는 아미노산의 친수성이고(Hopp, T.P., and Woods, K.R., Proc. Naff Acad. Sci. USA 1981, 78:3824-3828, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다),  $s_i$ 는 단백질 항원 결정부위에 아미노산의 상대적 빈도이고(Maksyutov, A.Z. and Zagrebelnaya, E. S., Comp. Applic. Biosci. 1993, 9:291-297, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다)  $c$ 는  $(h_i + s_i + c)$ 가 양수 합이 되도록 도입한  $h_i + s_i$ 의 최소치인 6.6이다. 마지막으로, 국소 배열 프로그램 SIM에 만족하도록 매트릭스에 각 원소에서 수 75를 빼다. 이와 같은 매트릭스 중 하나를 표 1에 나타내었다. 표 1의 ASM은 항체 또는 다른 결합 리간드와 결합 부위사이에 상호작용에 대하여 밀접한 구조적 특징을 나타내는 지엽적인 유사 부분 조사에 목적이 있다(Maksyutov A. Z. et al., Molecular Biology 2002, 36: 346-358, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다).

정성적으로, 한 쌍의 아미노산에 대한 매트릭스 값은 이들이 서로에 대해 양호한 치환체라는 것을 말하고, 숫자가 적은 것은 이들이 서로 맞지 않는 치환체라는 것을 나타내는 것이다. 예를 들면, 발린과 루이신은 매트릭스(매트릭스 값이 9)에 따르면 항원 유사성이 크지만, 발린과 아스파르트산은 매트릭스 값이 -59이기 때문에 항원 유사성이 크지 않고, 이는 아미노산의 화학적 성질로부터 예상할 수 있는 것이다.

[표 1]

	A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y
A	59																			
C	-15	50																		
D	-41	-50	81																	
E	-49	-53	4	79																
F	-7	-12	-49	-51	47															
G	5	-15	-25	-35	-25	49														
H	-30	-34	-42	-49	-34	-35	61													
I	0	-22	-62	-65	-4	-35	-48	37												
K	-38	-49	-48	-62	-46	-35	-12	-55	88											
L	3	-12	-55	-60	4	-30	-41	11	-47	48										
M	-7	-15	-57	-55	-5	-30	-33	-3	-46	4	37									
N	-36	-37	-20	-27	-44	-15	-23	-57	-23	-46	-43	55								
P	-11	-13	-28	-36	-17	-15	-8	-29	-24	-19	-19	-19	59							
Q	-24	-24	-15	-29	-29	-10	-11	-43	-31	-34	-30	3	-10	71						
R	-34	-42	-44	-54	-39	-25	-13	-51	7	-46	-45	-23	-24	-26	69					
S	-23	-31	-15	-35	-34	-5	-3	-45	-19	-38	-40	-10	-4	-5	-15	61				
T	-27	-30	-20	-26	-33	-10	-18	-46	-31	-41	-42	-15	-13	-11	-18	6	62			
V	-1	-16	-59	-62	-4	-30	-44	13	-55	9	-1	-51	-26	-37	-50	-42	-39	47		
W	-22	-21	-38	-39	-18	-40	-31	-27	-44	-19	-22	-23	-9	-19	-38	-23	-17	-19	24	
Y	-25	-30	-26	-20	-20	-25	-25	-37	-31	-27	-23	-10	-13	-12	-32	-19	-18	-32	-8	53

펩티드의 각 위치에서, 자연적으로 발생하는 각 잔기 쌍의 매트릭스 값을 찾아볼 수 있다. 포지티브 매트릭스 값을 가지는 쌍은 자연적 서열에 좀더 빈번하게 발생하는 잔기가 라이브러리에 있다는 것을 나타내고, 라이브러리에서 이 빈도는 잔기가 나타내는 빈도의 합이 될 것이다. 나머지 잔기는 서브그룹에 합쳐져 있고, 각 서브 그룹의 매트릭스는 서브그룹내 각 잔기의 포지티브 매트릭스 값으로 찾을 수 있다. 이와 같은 잔기가 발견되면, 서브그룹에서 잔기 빈도의 합과 동일한 빈도를 부여한다. 이 잔기는 그 위치에서 자연적으로 발생하는 것이 아닐 수도 있다. 자연적으로 발생하는 잔기는 그 위치에서 자연적으로 발생하는 또 다른 잔기의 포지티브 매트릭스 값을 가지지 않을 경우에, 그리고 그 위치에서 자연적으로 발생되지 않은 잔기에 의해 대리되지 않을 경우에 라이브러리에서는 그 잔기 자체만 표시될 것이다.

펩티드 라이브러리에서 특정 위치에 잔기를 선택하는데 어떻게 매트릭스를 이용될 수 있는지를 보여주는 실시예로써 다음의 6개 상이한 잔기가 자연적으로 발생하는 가변 위치를 생각해보자; A(5%), D(20%), E(35%), M(22%), V(10%), Y(8%). 그 다음 자연 발생 잔기 각 쌍의 매트릭스 값을 찾아보자.

- AD -41
- AE -49
- AM -7
- AV -1
- AY -25
- DE 4
- DM -7
- DV -59
- DY -26
- EM -55
- EV -62
- EY -20
- MV -1
- MY -10
- VY -32

오직 한 개 쌍, DE 만 포지티브 매트릭스 값을 가진다. 이 잔기 쌍은 좀더 빈번하게 자연 발생적으로 나타나는 잔기인 E 로 대표될 수 있을 것이고, 이것이 나타내는 잔기들의 빈도 합(20+ 35=55%)과 같은 빈도를 가질 것이다. 나머지 잔기들, A, M, V, Y는 서브그룹으로 나뉘고, 이들과 항원 유사성이 있는 다른 잔기들에 대한 매트릭스를 조사한다. 잔기 A, M, V 의 서브그룹 각각은 L과 함께 포지티브 매트릭스 값을 다음과 같이 가진다:

- AL 3
- ML 4

VL 9

따라서, 라이브러리에서 A, M, V는 L로 대표될 수 있고 L은 세 개 모두에 유사한 항원성을 가진다. 라이브러리에서 L의 빈도는 A, M, V의 합 즉,  $5+10+22=37\%$ 이 될 것이다. 마지막으로, Y는 또 다른 잔기와 항원적으로 유사하지 않기 때문에, Y는 빈도 8%로 라이브러리에서 자체적으로 나타날 것이다. 표 2는 이 실시예에서 자연 서열의 잔기가 라이브러리에 어떻게 나타나는 지를 요약한 것이다.

[표 2]

자연발생		라이브러리	
D	20 %	E	55 %
E	35 %		
A	5 %	L	37 %
M	22 %		
V	10 %		
Y	8 %	Y	8 %

펩티드 라이브러리에 대해 생성된 항체의 잠재적인 교차-반응성을 이론적으로 분석하면, 가변성 감염 물질의 전체 항원 변이체를 포용할 수 있는 충분한 범위의 면역 교차-반응을 유도하기 위해서는 수십만개 펩티드를 포함하는 라이브러리가 필요하다는 것을 알 수 있다. 상동성 펩티드 수백개를 포함하는 규모가 적은 라이브러리는 기존의 가변성 감염 물질 및 잠재적인 가변성 감염 물질 변이체에 대하여 충분한 범위의 면역 반응을 유도할 수 없다. 그러나, 라이브러리 크기를 증가시키면 라이브러리에 의해 자가 면역 반응이 유도될 수 있는 위험도 그만큼 증가된다. 상동성 항원에 대해 항체의 교차-반응성 평가 방법을 이용하여 분석하였다(Maksyutov A.Z., *Voprosy Virusologii* 1989, 3: 283-288; Maksyutov A.Z., Eroshkin A.M., and Kulichkov V.A., *Molekularnaya Biologiya* 1987,21: 39-47; Maksyutov, A. Z., and Zagrebelnaya, E. S., *Computer Applications in the Biosciences* 1993, 9: 291-297; and Maksyutov, A. Z., and Zagrebelnyi S.N., *Molekularnaya Biologiya* 1993, 27: 980-991, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다).

일반적으로 개체의 자연 감염 및 감염성 물질의 항원 변이체 선별과정 동안에 자가 면역 반응을 유도하기 위해 정상적인 사람 단백질과 교차-반응할 수 있는 면역 효과 물질이 충분한 양으로 만들어질 정도의 시간은 없다. 자가 면역 반응 유도 과정은 일반적으로 상당시간이 소요되고, 가끔은 감응화 항원이 항상 존재해야 한다. 따라서, 가변성 감염 물질의 추가변부위 변이체와 사람 단백질간에 국소적인 유사성으로 인하여 자가 감응화 반응이 발생할 수 있는 가능성은 지극히 희박하다. 한편, 감염성 질환 예방 또는 치료용 펩티드 백신을 반복적으로 이용하면 자가 면역 질환 유도 위험성이 증가된다. 따라서, 폴리펩티드 백신 구조를 기획하는 동안에 가변성 감염 물질의 가변 부분의 "시간-보존성" 변이체가 장기간 유지되면 자가 면역 질환을 유도할 수 있다는 것을 고려해야만 한다. 따라서, VCPL 펩티드에 기초하여 백신 구조를 기획하는 경우에 VCPL 펩티드와 사람 단백질의 전체 세트간에 국소 유사성의 전반적 이론을 고려해야만 한다.

자가 면역 반응을 생성시키는 잠재력을 가지는 서열을 라이브러리에서 스크리닝하는 것이 유익하다. 라이브러리에 펩티드가 사람 단백질에 있는 펩티드와 매우 유사하다면 사람에게 대해 면역 반응이 생성될 수 있고, 인간에 유해한 건강상의 효과를 초래할 수 있다. 사람 단백질에서 발견할 수 있는 서열에 대해 라이브러리에 있는 펩티드 서열의 항원 유사성을 결정하여 자가 면역 반응을 일으킬 수 있는 펩티드 서열의 가능성을 계산할 수 있다.

VCPL를 기획하는 최종 단계에서, VCPL 펩티드와 사람 단백질 전체 세트사이에 국소 유사성을 분석할 수 있다. 사람 단백질에 대해 VCPL 펩티드의 국소 유사성 결과로부터 잠재적인 자가 면역 결정 물질이 될 수 있는 VCPL에 근거한 백신 후보물질을 스크리닝할 수 있다. 이와 같은 잠재적인 자가면역 결정 물질을 라이브러리로부터 제거할 수 있다.

VCPL에서 모델이 되는 에피토프는 자가면역원성이 아닌 것으로 선택할 수 있다. 사람 단백질에 근접한 국소 유사성을 나타내는 부분을 인식하고, 이를 근거하여 감염성 물질의 단백질에 잠재적인 면역 병연성 부분을 확인하는 방법은 병인균에 대해 안전한 폴리에피토프 백신을 기획하는데 주요한 열쇠를 제공한다. 특히, 체내 생리학적으로 중요한 기능을 지원하는 또는 발생시키는 사람 단백질에 유사한 항원 결정 부위는 제거되어야 한다.

라이브러리 서열과 사람 단백질간에 국소 유사성에 대한 조사를 하기 위해, SIM 프로그램을 이용할 수 있다(Huang, X. and Miller, W., *Adv. Appl. Math.*, 1991, 12, 337-357, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다). 공개 데이터베이스에서 사람 단백질의 서열에 대한 정보를 얻을 수 있는데, 예를 들면, SWISS-PROT(rl. 41, FEB-2003), SPTREMBL(rl. 23, MAR-2003)와 같은 데이터 베이스를 이용할 수 있다. European Molecular Biology Laboratory (EMBL) 서버에서 이용 가능한 SIM 버전을 이용하여 비교할 수 있다. SIM 프로그램의 다음 변수를 이용할 수 있을 것이다; 갭-오픈 페널티(gap-open penalty) 100, 갭-확장 페널티(gap-extension penalty) 20.

국소 유사성 조사로 상당 수의 히트(hit)가 만들어질 수 있는데, 이들 대부분은 라이브러리의 펩티드 서열과 사람 단백질간에 유사성 정도가 낮다. 가장 관련있는 펩티드-단백질 유사성을 확인하기 위해 유사성 조사 결과를 필터하는 것이 유용할 것이다. 필터링은 다음과 같은 방법으로 실시할 수 있다. 20개의 흔히 발생하는 아미노산을 물리-화학적 유사성을 가지는 교차 군으로 나눈다: 그룹 1 - Lys, Arg; 그룹 2 - Asp, Glu; 그룹 3 - Asn, Gin; 그룹 4 - Ser, Thr; 그룹 5 - Ala, Ile, Leu, Val; 그룹 6 - Ala, Gly; 그룹 7 - Leu, Phe; 그룹 8 - Leu, Met, Val; 그룹 9 - Phe, Trp, Tyr.

라이브러리 펩티드와 사람 단백질간에 국소 유사성의 각 개별 히트는 다음의 값으로 계산할 수 있다:

유사성 지수(SIM 프로그램에 의해 결정된 숫자); 일치하는 아미노산의 비율(일치 %); 일치하는 아미노산 수(M); 일치하지 않는 아미노산의 수(MM); 갭의 수(Gap); 보존 치환체 수( $C_{cons}$ ) (즉, 그룹 1, 2, 3, 4, 5-9내에 치환체의 수); 전하를 띠는 아미노산(His, Lys, Arg, Asp, Glu)이 반대 전하( $C_{+}$ )를 띠는 아미노산에 의해 치환된 수; 전하를 띠는 아미노산( $C_{\pm}$ )의 비-보존적 치환된 또는 결손된 수; 극성 아미노산(Asn, Gln, Ser, Thr) ( $C_{pola}$ )의 비-보존적 치환된 또는 결손된 수; 방향족 아미노산(Phe, Trp, Tyr) ( $C_{arom}$ )의 비-보존적 치환된 또는 결손된 수.

그 다음 다음 조건이 맞으면 실질적인 알고리즘을 테스트한다:

- 1) 유사성 지수가 320 미만(숫자  $\geq 320$ ).
- 2) 주어진 부분에서 일치하는 아미노산의 수가 6 미만 ( $M \geq 6$ ).
- 3) 일치하는 비율이 50% 미만(일치율  $\% \geq 50\%$ ).
- 4) 주어진 위치에서 일치하는 아미노산 및 보존 치환 수가 8미만:  $M + C_{cons} \geq 8$ . 그러나, 상동성 부분내에 한줄에 8개 아미노산으로 구성된 하부 부분이 있고, 이부분이 보존성 또는 일치되는 경우에 이부분은 일치 비율(일치율%)에 무관하게 전체로 간주한다.
- 5)  $(MM - C_{cons} + Gap)/(M + C_{cons}) \leq \{0.37 \mid_{M=6 \div \infty}$
- 6)  $1.5 * C_{+-} + C_{\pm} + 0.5 * (C_{polar} + C_{arom}) \leq 0.1 + 0.5 * (M + C_{cons} - 6)$

상기 모든 기준에 부합되면 사람 단백질의 성질 또는 기능을 고려할 수 있다. 라이브러리 서열이 사람 단백질에서 빈번하게 발생하는 서열과 유사하거나 또는 중요한 생리학적 기능을 가지는 단백질에 있는 서열과 유사하다면 이 서열을 라이브러리로부터 제거할 수도 있다.

특정 구체예에서, 라이브러리는 1,000개 미만의 서열, 500개 미만의 서열 또는 250개 미만의 서열등의 적은 숫자의 서열을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 라이브러리는 자연적으로 발생하는 서열에서 찾을 수 있는 완전한 항원 다변성을 대표한다. 자연 발생 서열과 큰 라이브러리에서 생성된 비-자연 발생 서열에서 볼 수 있는 완전한 항원 다변성을 대표하는 서열을 큰 라이브러리 서열(VCPL)에서 선별하여 이와 같은 대표적인 키메라 펩티드 라이브러리(RCPL)를 만들 수 있다. 비-자연 서열은 자연상에서는 함께 발견되지 않은 다른 위치에 단일 서열 변이체를 포함하는 잠재 서열로 나타낼 수 있다.

RCPL이 VCPL보다는 더 작은 수의 펩티드를 가지기 때문에, 유전학적으로 RCPL은 자가 면역 반응을 덜 유도한다. RCPL을 위해 선택된 서열은 VCPL에 있는 잔기 빈도와 유사한 특정 위치에 특정 잔기에 편향될 수 있다.

RCPL이 특정 별개의 서열에 편향될 수도 있다. 환언하면, RCPL에 100개 별개 펩티드 서열이 포함되면 이들 펩티드는 임의 비율로 복합될 수 있다. 훨씬 더 작은 수의 서열임에도 불구하고, RCPL의 항원 다변성은 RCPL이 만들어진 VCPL의 다변성 만큼이나 크다. 이와 같은 방법으로, 상대적으로 작은 수의 화학종(펩티드 서열)을 혼합하면 매우 많은 화학종 혼합물으로써 동등한 범주의 면역 반응을 만들 수 있다.

RCPLs는 감염성 물질의 추가변 부분의 다변성 변이체를 골고루 커버하는 상동성 펩티드 세트이다. RCPLs는 라이브러리내 더 적은 수의 펩티드(VCPLs 경우에 비교하여)를 가지는 것이 특징인데, 잠재적인 변이체를 포함하는 가변성 감염 물질의 추가변 부분의 항원 변이체 세트를 골고루 커버한다.

RCPLs는 감염성 물질의 주요 가변 보호 결정부위의 항원 다변성을 모방하도록 기획한다. RCPLs를 이용하여 광역의 항체 및 세포 독성 T-임파세포(CTLs)를 만들 수 있는데, 이들 복합 특이성이 가변성 감염성 물질의 항원 변이체 세트를 커버할 수 있다. 따라서, RCPLs는 가변성 감염 물질의 기존 변이체와 잠재적인 변이체에 대해 체액 및 세포 반응을 유도할 수 있다.

RCPL에서 펩티드의 특정 수, N을 선택하기 위해, 모방 부분의 특정 위치에서 아미노산 발생 비율을 고려하여 모방 추가변 항원 활성 부분(VCPL)의 변이체 전체 다변성으로부터 무작위로 펩티드 서열의 큰 수(예를 들면,  $>1,000, >10,000, >100,000, >1,000,000, >10,000,000$ )를 선택할 수 있다. 무작위로 선택된 펩티드 서열 세트는 모방 추가변 항원 부분 변이체의 전체 다변성에서 이들의 상대적인 발생 빈도 순으로 배열한다. 무작위 선택된 펩티드 세트의 서열 처음 37-100%를 이용한다. 이용된 비율은 실제 조사로 결정된 것이다.

각 위치에 최대 발생 빈도를 가지는 아미노산으로 구성된 펩티드 서열을 RCPL의 제 1 서열로 간주한다. 또는 모방된 추가변 항원 부분 변이체 세트의 임의 펩티드를 제 1 서열 또는 참조 서열로 이용할 수도 있다.

라이브러리에 기준에 추가된 모든 서열과 새로운 서열 사이에 거리를 최대 또는 최대에 근접하도록 RCPL에 첨가될 부차적인 각 서열은 무작위로 선택된 펩티드 세트에서 선택한다. 두 펩티드 간의 거리,  $R_{ij}$ 는 항원 유사성 매트릭스(표 1참고)를 이용하여 결정할 수 있다.  $R_{ij}$ 는 다음 식에 따라 계산할 수 있다.

$$R_y = \sum_{k=1}^l F(i_k, j_k)$$

이때,  $i_k$ 는 펩티드  $i$ 의  $k^{th}$  잔기이고,  $j_k$ 는 펩티드  $j$ 의  $k^{th}$  잔기이고,  $l$ 은 라이브러리의 각 펩티드에 있는 아미노산 잔기의 수를 나타낸다. 함수  $F$ 는 항원 유사 매트릭스를 이용하여 설명할 수 있다.

$$F(i_k, j_k) = ASM(i_k, j_k)$$

이때,  $ASM(i_k, j_k)$ 는  $i_k$  및  $j_k$ 로 나타내는 한 쌍의 잔기 매트릭스 값이 된다.

무작위로 선택된 펩티드에서 각 펩티드  $n$ 의 경우에 선별된 처음  $N$  펩티드(예를 들면 RCPL에 이미 있는)과 펩티드  $n$  사이의 거리  $S_n$ 의 합은 다음의 식을 이용하여 계산할 수 있다.

$$S_n = \sum_{i=1}^N R_n$$

이때  $R_n$ 는 상기에서 설명하는 것과 같다. 최대  $S_n$ 을 가지는 펩티드  $n$ 을 라이브러리에 첨가한다. RCPL이 원하는 수의 서열을 가질 때 까지 무작위로 선택된 서열 세트로부터 서열을 계속 선별한다.

함수  $F$ 는 두 펩티드 사이에 치환체 수를 간단하게 계산하는데 사용할 수도 있다. 이 경우에,  $i_k$ 값이  $j_k$ 와 동일하면(예를 들면, 두개 펩티드가 위치  $k$ 에서 동일한 잔기를 가질 때),  $F(i_k, j_k)$  값은 1이 되고,  $i_k$ 값이  $j_k$ 와 다를 경우에,  $F(i_k, j_k)$  값은 0이 된다. 이러한 방식으로 서열을 선택하면, RCPL의 서열은 모방된 추가변성 항원 활성 부분의 전체 변이체를 골고루 커버하게 된다.

RCPL에 포함되는 각 펩티드는 상기에서 설명하는 것과 같이 자가면역 성질을 가지는지에 대해 스크리닝할 수 있다. 펩티드 서열이 자가 면역 반응을 유도할 수 있는 잠재력을 가지는 것으로 확인되면, RCPL에서 이 서열은 제외한다. 원하는 성질을 가지고 실질적으로 동일한 또 다른 후보 서열을 RCPL의 다른 펩티드로 대신 선택한다. RCPL에 추가되는 각각의 새로운 펩티드는 동일한 값을 가지는 서열(예를 들면, 라이브러리에 있는 기존의 펩티드 서열과 동일한 거리를 가지는)에서 선택될 수 있도록, 선택 알고리즘을 기획한다.

여기에서 설명하는 것과 같은 방식으로 선택된 충분한 수의 펩티드는 가변성 감염성 물질의 추가변 에피토프 항원 변이체 전체 다변성을 골고루 커버할 수 있다. RCPL을 만드는 펩티드의 수가 크면 클수록, 이 펩티드에 의해 유도될 수 있는 면역 반응은 "강해진다(Denser)".  $N$  펩티드를 선택하는 알고리즘이 충분되기 때문에, 처음  $N/2$  펩티드도 다소 조밀성이 떨어지기는 하지만 변이체의 전체 다변성을 골고루 커버할 수 있다.

대표적인 키메라 펩티드 라이브러리가 백신 후보물질로 작제될 수 있다. 라이브러리의 펩티드 서열이 가변성 감염성 물질의 추가변 에피토프 항원 변이체 전체 다변성을 골고루 커버한다. 감염성 물질의 주요 가변 보호 결정 부위의 유전적 다변성을 모방하도록 서열을 기획한다. 또한 모방 펩티드는 비록 변이체의 이형 세트를 모방할지라도 RCPL에서 실질적으로 에피토프 서열의 공지 변이체 또는 잠재 변이체에서 발생하지 않기 때문에 키메라가 될 수도 있다.

일반적으로 수작업으로 펩티드 라이브러리를 만들거나 Lebl M. and Krchnak V. (1997) Solid-Phase Peptide Synthesis, Methods in Enzymology, 289, Academic Press, Minneapolis, Minnesota(이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다)에서 설명하는 것과 같이 자동화된 합성기를 이용하여 만들 수도 있다. 합성은 복합 합성이 될 수 있는데, 이때 아미노산 혼합물은 크기가 커지는 펩티드에 결합되어 펩티드 서열 혼합물이 형성된다. 복합적인 합성에서, 아미노산은 펩티드의 각 위치에 원하는 아미노산 규정 비율과 각 아미노산에 대해 상대적인 결합 비율로 조정된 것에 따라 결합 반응에 첨가된다. 또는 병렬 합성을 이용하여 라이브러리를 만들 수 있는데, 이때 각 서열은 별도로 합성하고, 라이브러리는 개별적으로 만들어진 순수한 서열 집단이 된다. 이와 같은 하이브리드는 순수 펩티드들을 혼합하여 혼합물로 전환시킬 수 있다.

큰 라이브러리를 만들어야 하는 경우에는 자동화된 복합 합성 방법이 적절하다. 개별 서열의 작은 라이브러리(예를 들면 RCPL)를 만들어야 하는 경우에는 스플리트(split) 합성이 적절하다.

펩티드 라이브러리는 다중 항원 펩티드(MAP)의 일부분이 될 수 있다. 다중 항원 펩티드에는 몇 개 펩티드가 연장되어 나온 분지(branch)를 가진 코어를 포함한다. 분지 코어는 리신 반복체 분지가 될 수 있다. MAP에는 예를 들면 4개 또는 8개 사슬을 포함할 수 있다. MAP에는 팔미트산에서 유도된 알킬 쇠와 같은 소수성기가 포함될 수 있다. 소수성 기는 리포좀 또는 바이러스 형 입자로 MAP를 어셈블리시킬 수 있다.

펩티드에는 20개 자연 발생되는 L-아미노산이 포함될 수 있다. 펩티드에는 선택적으로 D-아미노산 또는 D-와 L- 아미노산 혼합물이 포함될 수도 있다. 비-자연적 아미노산이 펩티드에 포함될 수도 있다.

펩티드 라이브러리는 재조합 방법에 의해 만들어질 수도 있다. 라이브러리 펩티드를 인코딩하는 DNA 구조물을 구조물 내에 있는 단백질을 발현시키는 능력을 가지는 숙주로 도입시킬 수 있다. 적절한 숙주 유기체에는 대장균(*E. coli*), 락토바실러스(*Lactobacillus*), 비피다(*Bifida*)와 같은 박테리아 및 담배와 같은 식물이 포함될 수 있다.

CTL 기능을 결정하거나 항체의 존재 유무를 확인하는 등의 진단에 펩티드 라이브러리를 이용할 수 있다. 예를 들면, 개체 시료에서 항체가 존재하는지를 확인하는 효소-연결된 면역 흡착 검사(ELISA)에 항원으로 하이브리드를 이용할 수도 있다. ELISA와 같은 고형-상 검사에서, 라이브러리 항체를 기질(예를 들면 폴리스티렌 웰)상에 고정시킨다.

그 다음 항체-펩티드 특이적 복합체가 형성될 수 있는 조건하에서 시험 시료(개체의 혈청)를 기질에 노출시킨다. 그 다음 임의 결합안된 항체를 씻어낸다. 특이적인 펩티드 항체 상호작용에 의해 기질에 연합된 항체를 감지한다. 개체의 면역글로블린에 특이적인 제 2 항체에 항체를 노출시켜 감지하는 단계가 포함된다. 제 2 항체는 방사능 라벨시키거나 발색 생성물이 만들어지도록 촉매 역할을 하는 양고추냉이 과산화효소 또는 알칼리 포스포타제와 같은 효소에 결합시킬 수도 있다.

진단 펩티드 라이브러리는 광역의 진단 시약 또는 서브타입 특이적 시약이 될 수 있다. 라이브러리가 병원균의 모든 공지 병원체에 항원 유사성을 가지도록 기획된 경우에, 개체에 감염된 서브타입의 종류에 무관하게 이 병원균에 의해 감염된 개체를 감지하는데 이용할 수 있을 것이다. 대신, 라이브러리가 한가지 서브타입에 유사한 항원성을 가지도록 기획된 경우라면, 동일한 서브타입에 개체가 감염되었는지를 감지하는데 이 라이브러리를 이용할 수 있다. 개체에 감염된 몇 가지 서브타입을 결정하게 위해 서브타입 특이적인 라이브러리 그룹을 함께 이용할 수도 있다.

항원 펩티드계 백신은 공지되어 있다(예를 들면, U.S. Patent Nos. 4,601,903, 4,599,230, 4,599,231, 이 문헌은 참고 문헌으로 전문 첨부된다). 백신은 용액 또는 에멀전 형태의 주사가능한 형태로 만들 수도 있다. 펩티드는 펩티드와 양립할 수 있는 약학적으로 수용가능한 부형제와 함께 혼합될 수 있다. 부형제에는 물, 염, 텍스트로즈, 글리세롤, 에탄올, 이의 복합물이 포함될 수 있다. 백신에는 가슴 또는 에멀전화 물질, pH완충제, 백신의 효과를 강화시킬 수 있는 어쥬번트와 같은 보조 물질을 추가 포함할 수 있다. 백신에 효과적인 어쥬번트 효과를 수득하는 방법에는 인산 완충염 0.05 내지 0.1% 용액으로 통상 이용되는 수산화 알루미늄 또는 수산화 인산염과 같은 물질을 이용하는 것도 포함된다. 백신은 장관의, 피하 주사 또는 근육 주사를 통하여 투여될 수 있다. 또한, 좌약 또는 경구 조성물과 같은 다른 투여 경로를 이용하는 것이 바람직할 수도 있다. 좌약의 경우에는 결합제 및 캐리어 예를 들면 폴리알킬렌 글리콜 또는 트리글리세리드와 같은 물질이 포함될 수 있다. 경구 조성물에는 통상적으로 이용되는 약리학적 등급의 사카린, 셀룰로오즈, 탄산 마그네슘등과 같은 부형제가 포함될 수 있다. 이와 같은 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 알약, 캡슐, 사병제 또는 분말등의 형태를 가질 수 있다.

백신은 약량형에 맞는 방법으로 투여되고, 약량은 치료요법적으로 효과적이고, 보호적인, 면역학적인 양이 된다. 투여되는 양은 치료 대상 개체에 따라 달라지는데, 예를 들면, 항체를 합성하고, 세포 증개된 면역 반응을 생산하는 개체의 면역계 능력에 따라 달라진다. 투여해야 할 활성 성분의 정확한 양은 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 당업자는 적절한 약량 범위로 바로 결정할 수 있고, 펩티드 mg정도가 될 수 있다.

최초 투여 및 부스터(booster) 투여 방식은 달라질 수 있지만, 최소 투여후 수차례 추가 투여가 이루어질 수 있다. 백신의 약량은 투여 경로에 따라 달라질 수 있고, 숙주의 체구에 따라 변화될 수도 있다.

라이브러리의 펩티드를 인코딩하는 핵산 분자를 살모넬라, BCG, 아데노바이러스(adenovirus), 폭스 바이러스(poxvirus), 우두(vaccinia), 소아마비 바이러스(poliovirus)와 같은 살아있는 벡터를 작제하여 벡터를 투여하는 등의 바로 투여하여 직접적으로 예방접종에 이용할 수도 있다.

백신은 개체가 병원균에 노출되기 전에 개체에서 보호성 면역 반응을 유도할 수 있는 예방 백신이 될 수 있다. 일반적으로 예방 백신에는 광역의 펩티드 라이브러리가 포함된다. 일부 경우에 예방 백신에는 서브타입-특이적인 라이브러리가 포함될 수 있는데, 예를 들면, 병원균의 한 개 서브타입에만 노출되도록 개체를 예방 접종시키는 것이다. 백신은 병원균에 감염된 개체에 면역 반응을 유도 또는 강화시키도록 기획된 치료 백신이 될 수도 있다. 개체가 특정 서브타입 병원균에 감염된 것이 밝혀지면, 치료 백신은 해당 서브타입에 대해 면역 반응 유도할 수 있도록 고안될 수 있다.

**실시예**

HIV gp120의 가변 부분 각 V1-V5에 대해 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리를 만드는데 이용된 서열은 HIV 서브타입 A, B, C, D, F, G, 또는 이들 모든 서브타입을 함께 이용하여 얻은 서열이 이용될 수 있다. 한 개 서브타입에서만 얻은 서열로 만든 펩티드 라이브러리는 서브타입-특이적 백신으로 이용될 수 있고, 반면에 다중 서브타입에서 얻은 서열로 만들어진 라이브러리는 광역 백신으로 이용될 수 있다. 각 라이브러리는 200,000,000개 서열 미만을 포함하도록 처음 기획하였다. 초기 라이브러리에서 500,000개 미만의 서열 및 50,000개 미만의 서열을 포함하는 더 작은 라이브러리를 기획하였다. 더 작은 라이브러리는 더 큰 라이브러리에서 빈번하게 발생되지 않은 잔기를 제거하여 만든 것이다. 하기 표 3-37에서, 잔기 확인 및 상대적인 빈도를 나타내었다. 예를 들면, 표 3을 참고하면, 큰 라이브러리에서 잔기 X<sup>11</sup>는 S, N, G 가 되고, 그 다음 작은 라이브러리에서는 잔기 X<sup>11</sup>는 S 또는 N이 되고, 최소 라이브러리에서는 잔기 X<sup>11</sup>는 S가 된다. 숫자는 그 위치에 각 잔기의 상대적인 빈도를 나타낸 것이다. 최대 크기의 라이브러리에서, 잔기 X<sup>11</sup>가 S, N, G 가 되는 비율은 80:13:7 이고, 그 다음 작은 라이브러리에서 잔기 X<sup>11</sup>가 S, N가 되는 비율은 80:13이고, 최소 라이브러리에서는 모든 펩티드의 잔기 X<sup>11</sup>는 S이다.

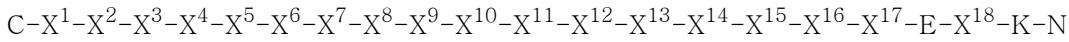
키메라 펩티드 라이브러리-HIV gp120의 V1 부분

서브타입 A, B, C, D, F, G의 HIV gp120의 V1 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



HIV gp120 V1 부분 ,서브타입 B																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	D	L	K	A	T	N	T	N	S	S	S	G	E	I	M	K	G	I
	85	79	55	30	91	74	90	66	74	83	88	49	29	34	67	69	92	75
			N	T	T	T	N	T				S	M	T	I	G		M
			14	30		26		34	19			36	20	22	14	12		25
500,000			T	N								N	G	M				
			12	21								15	17	18				
				D								T	K					
			19									17	18					
500,000	N	W								N					T			
	15	14								12					12			
200,000,000		Y	E		N		N		A	N			I	E	E	E	E	
		7	11		9		10		7	8			9	8	7	11	8	
			G						G			K			T			
			9						8			8			8			

서브타입 C의 HIV gp120의 V1 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

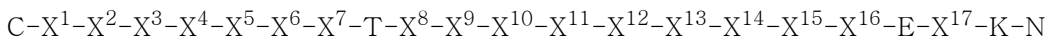


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>18</sup>는 표 6에서 정의한다.

[표 6]

HIV gp120 V1 부분 ,서브타입 C																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	T	N	A	T	R	N	G	N	V	T	Y	N	N	T	M	E	G	I
	73	86	48	76	28	63	48	68	43	84	52	67	59	80	58	30	57	61
			V	N	S	T	N	T	T	V		D		I	K	E	M	
			41	24	24	30	22	32	33	21	21		24	27	34	39		
500,000					N		S		A						N			
					20		22		24						26			
500,000	R				V						S			N	T			
	19				18						18			20	18			
200,000,000	V	D	T		A	D	V			N	N	T	S			T	K	
	8	14	11		10	7	9			16	9	18	11			17	9	
												D	G					
												15	9					

서브타입 D의 HIV gp120의 V1 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

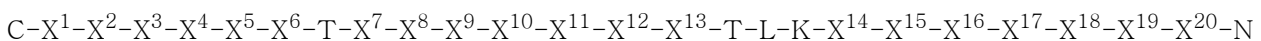


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>17</sup>는 표 7에서 정의한다.

[표 7]

HIV gp120 V1 부분 ,서브타입 D																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	
50,000	T	D	W	K	N	N	T	T	N	N	N	T	T	M	E	G	M	
	87	85	38	45	47	73	35	39	44	55	47	45	75	32	64	71	91	
			A	W	G	E	A	N	G	S	T	V	D	I	G			
			20	18	28	28	29	24	25	29	24	37	25	21	36			
500,000					S				K		K			E				
					25				17		18			19				
500,000							N	D				A				I		
							18	19				18				17		
200,000,000							Y	G										
							18	18										
	I	N	V	T					T	K	A			N		T	V	
	13	15	17	16					14	16	11			10		12	9	
			E	N										K				
			15	11										9				
			Y	L										T				
			11	11										9				

서브타입 F의 HIV gp120의 V1 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

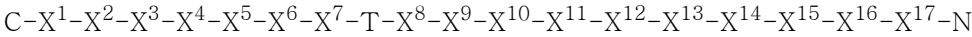


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>20</sup>는 표 8에서 정의한다.

[표 8]

HIV gp120 V1 부분, 서브타입F																				
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>	X <sup>20</sup>
50,000	T	N	A	T	N	A	N	D	T	I	T	N	T	E	E	P	G	A	I	Q
	60	47	37	53	61	84	73	40	60	54	37	53	56	90	89	70	80	65	86	67
	R	D	T	I	T		S	N	N	T	N	G	D					E		K
500,000																				
						T		G									Q	E		
						16		20								18	20			
200,000,000	A	A	I		V			S	A			D	P	I	S	S				M
	12	11	13		12			13	13			12	13	10	11	12				14
		S																		
			N								A									
			25								31									33

서브타입 G의 HIV gp120의 V1 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



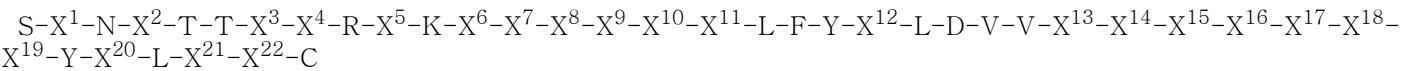
이때, X<sup>1</sup>-X<sup>17</sup>는 표9에서 정의한다.

[표 9]

HIV gp120 V1 부분, 서브타입G																	
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>
50,000	N	V	T	N	N	S	T	K	N	V	T	E	K	E	E	I	K
	77	88	65	67	71	34	70	35	72	62	56	51	44	53	52	73	78
	D		N		T	C	N	T		S	E	S	E	N	R	M	
500,000																	
						G				C	C	G	G				
						16				16	15	16	17				
200,000,000		A		Y		A	E	E		V							T
		12		12		14	14	14		11							12
				K			G	T									E
			T														10
			10														

키메라 펩티드 라이브러리-HIV gp120의 V2 부분

서브타입 A, B, C, D, F, G의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



이때, X<sup>1</sup>-X<sup>22</sup>는 표 10에서 정의한다.

[표 10]

HIV gp120 V2 부분, 서브타입 A, B, C, D, F, G																						
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>	X <sup>20</sup>	X <sup>21</sup>	X <sup>22</sup>
50,000	F	I	E	I	D	V	Q	K	E	Y	A	K	P	D	N	D	S	T	S	R	I	S
	91	84	37	91	95	45	69	89	62	89	79	93	73	63	78	54	51	91	76	95	95	51
	M	S			K			V	S				Q	N	D	N	N					N
500,000																						
					M		K	Q		H									N			
					9		31	11		11									9			
200,000,000	Y		V		N				Q			S		G					E	T	T	
	9		7		5				5			7		8					8	5	5	
			G											K					R			
			N																			
			18			M																49
			15													S						

서브타입 A의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

S-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-T-T-X<sup>4</sup>-L-R-D-K-K-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-V-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-L-F-Y-R-L-D-V-V-X<sup>9</sup>-I-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-X<sup>18</sup>-Y-R-L-I-X<sup>19</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 11에서 정의한다.

[표 11]

HIV gp120 V2 부분 ,서브타입 A		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>
Library size <	50,000	F 63	N 91	M 58	E 92	Q 62	K 90	Y 79	S 83	Q 59	N 61	E 68	N 62	N 71	S 86	S 82	N 69	S 59	E 60	N 96
		Y 37	I 42	K 38	H 15	A 17	P 35	D 20	S 15	T 20	N 18	S 18	N 32	Q 18			D 13	S 16		
										K 13	G 10									
500,000						Q 10						Q 11	D 9							
											A 11									
											K 9									
200,000,000		S 9	V 8			S 6	K 6	T 6		K 8	N 9					E 4	K 6	S 4		
											D 4	A 5				K 4				

서브타입 B의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

S-F-X<sup>1</sup>-I-T-T-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-A-X<sup>11</sup>-F-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-L-D-V-V-X<sup>14</sup>-I-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-X<sup>18</sup>-T-X<sup>19</sup>-Y-X<sup>20</sup>-L-X<sup>21</sup>-X<sup>22</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>22</sup>는 표 12에서 정의한다.

[표 12]

HIV gp120 V2 부분 ,서브타입 B		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>	X <sup>20</sup>	X <sup>21</sup>	X <sup>22</sup>	
Library size <	50,000	N 94	S 53	I 85	R 94	D 85	V 68	Q 80	K 95	E 93	Y 95	L 95	Y 95	K 91	P 88	D 79	N 76	D 70	N 61	S 87	R 92	I 86	S 81	
		N 28	M 15	N 8	M 24	K 20								S 9	Q 13	G 11	D 18	N 22	T 39		T 8	T 7	N 19	
		G 11				R 8																		
		D 9																						
500,000									Q 7									S 7		R 7		R 7		
200,000,000	K 6		S 6	G 7			E 5	H 5	T 5	N 5						K 5	K 7			N 6				
																	N 5							

서브타입 C의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

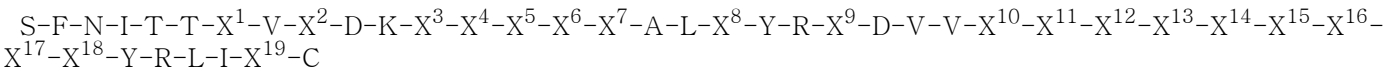
S-F-N-X<sup>1</sup>-T-T-E-L-R-D-K-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-A-L-F-Y-R-X<sup>7</sup>-D-I-V-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-Y-X<sup>15</sup>-L-I-X<sup>16</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>16</sup>는 표 13에서 정의한다.

[표 13]

HIV gp 120 V2 부분, 서브타입 C																
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>
50,000	I	K	K	K	V	Y	L	P	N	N	N	S	S	E	R	N
	45	88	49	61	53	60	94	87	63	71	56	89	71	76	90	96
	A		Q	Q	E	H		Q	D	S	S		G	T	I	
	21		42	26	35	23		8	28	18	32		14	10	10	
500,000	T			T	A				K				R			
	17			13	11				9				9			
	M															
16																
200,000,000		Q	E			N	P	S		K	D	N	N	N		S
		5	4			6	6	5		4	7	4	5	6		4
			H			S					A					
					R											
					5											

서브타입 D의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

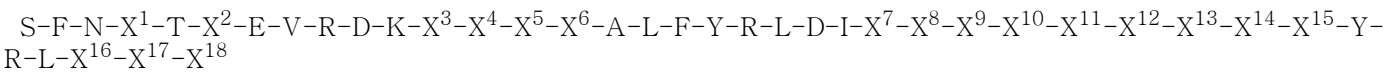


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 14에서 정의한다.

[표 14]

HIV gp120 V2 부분, 서브타입 D																			
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>
50,000	V	R	K	K	Q	V	Y	F	L	Q	I	D	N	Q	N	S	S	S	N
	58	93	91	86	86	57	50	97	96	77	85	83	79	62	80	83	87	83	96
	E		Q		K	E	H			P	M	N	T	S	T	Q	A	N	
	38		9		10	34	35			23	15	11	12	22	20	13	8	14	
500,000						Q								K					
						10								13					
		I		E							G	D							
	7		7							6	8								
200,000,000					E	K	S	Y	P					D	G	N	D	H	
		A			4	5	5	3	4					3	2	5	3	4	
		4				A									K				
					4									2					

서브타입 F의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



이때, X<sup>1</sup>-X<sup>18</sup>는 표 15에서 정의한다.

[표 15]

HIV gp120 부분, 서브타입 F																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	I	T	Q	K	V	H	V	P	N	N	S	S	N	S	T	I	N	C
	50	90	53	47	67	54	85	75	56	72	35	50	73	42	47	95	57	95
	M		K	L	E	Q		Q	S		N	D	S	R	E		S	
	30		47	29	19	21		25	24		30	28	27	37	38		24	
500,000	T			Q							D	N						
	20			24							20	22						
					Y	E					G				I		H	
				15	15					15				15		14		
200,000,000		M		Q	S			K	K				G	T	G	I		
		10		14	11			10	14				10	5	5	5		
								G	A				N					
								10	7				5					
								M					D					
								7					5					

서브타입 G의 HIV gp120의 V2 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

S-F-N-X<sup>1</sup>-T-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-D-K-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-E-Y-L-F-Y-R-X<sup>8</sup>-D-V-V-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-X<sup>18</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>18</sup>는 표 16에서 정의한다.

[표 16]

HIV gp120 V2 부분, 서브타입 G																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	I	T	E	I	R	K	T	L	P	N	D	N	N	N	N	R	I	N
	94	95	97	97	93	80	51	95	91	60	85	49	54	63	66	87	95	97
					Q	Q	K			D	G	S	S	S	S	V		
					7	10	29			28	15	24	27	31	27	10		
500,000						T	A		T		G	D	G	D				
						7	8		8		13	10	6	7				
200,000,000						E					D	R						
						7					9	6						
					Q	T	Q										T	5
	M	A	A	M	E			S	R		K	I				T		H
	3	5	3	3	3			4	4		4	3				3		3
	T																	
	3																	

키메라 펩티드 라이브러리-HIV gp120의 V3 부분

서브타입 A, B, C, D, F, G의 HIV gp120의 V3 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

X<sup>1</sup>-C-X<sup>2</sup>-R-P-X<sup>3</sup>-N-N-T-R-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-G-X<sup>9</sup>-G-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-T-G-X<sup>15</sup>-I-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-I-R-X<sup>18</sup>-A-X<sup>19</sup>-C-X<sup>20</sup>

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>20</sup>는 표 17에서 정의한다.

[표 17]

HIV gp120 V3 부분, 서브타입 A, B, C, D, F, G																				
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>	X <sup>20</sup>
50,000	N	T	N	K	S	I	H	I	P	R	A	F	Y	A	D	I	D	Q	H	N
	78	89	77	90	78	92	45	93	95	53	72	90	92	60	68	96	86	85	85	95
	V	I	S		G	R				Q	T	W		T	Q		N	K	Y	
	9	11	10		15	29				47	23	10		40	14		14	15	15	
500,000						P									A					
						12									11					
200,000,000						S														
						8														
					G	R	N	M												
					8	7	6	7												
					Q	T							F							
					5	4							4							
	E	Y	T	M			L	V	H	R	T									T
	4	4	4	4			5	4	3	7	4									5

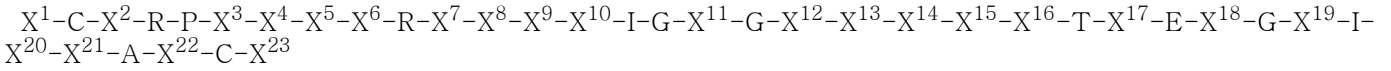
서브타입 A의 HIV gp120의 V3 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

X<sup>1</sup>-C-X<sup>2</sup>-R-P-X<sup>3</sup>-N-N-X<sup>4</sup>-R-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-V-X<sup>7</sup>-I-G-P-G-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-F-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-I-X<sup>15</sup>-G-X<sup>16</sup>-I-R-X<sup>17</sup>-A-X<sup>18</sup>-C-X<sup>19</sup>

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 18에서 정의한다. "-"는 그 위치에 잔기가 없다는 것을 말한다. 예를 들면, X<sup>12</sup>에 "-"로 표시되어 있는데, 이는 X<sup>12</sup>위치에 잔기가 없고, X<sup>11</sup>과 X<sup>13</sup>이 바로 연결되어 있다.

[표 18]



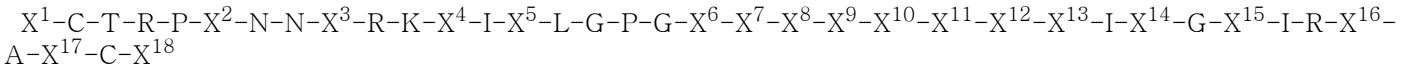


이때,  $X^1-X^{23}$ 는 표 21에서 정의한다.

[표 21]

HIV gp120 V3 부분, 서브타입 D																							
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>	X <sup>20</sup>	X <sup>21</sup>	X <sup>22</sup>	X <sup>23</sup>
50,000	N	T	Y	N	N	T	Q	S	T	H	P	Q	A	L	Y	T	I	I	D	R	Q	H	N
	78	83	74	87	89	72	71	37	74	61	64	70	92	80	80	92	82	83	84	92	84	67	82
	T	I	N				R	R	I	P	L	R		Y	F		K		N		K	Y	
	22	17	26				29	35	26	19	16	30		20	20		18		16		16	33	
							G																
							28																
500,000				K		I				S													
				13		16				11													
200,000,000					K				S	Q		T			A		T		G			T	
					11				10	8		8			8		10		8			11	
									R								K					K	
									9								8					8	

서브타입 F의 HIV gp120의 V3 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

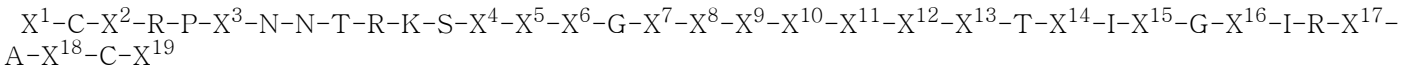


이때,  $X^1-X^{18}$ 는 표 22에서 정의한다.

[표 22]

HIV gp120 V3 부분, 서브타입 F																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	N	N	T	S	H	Q	A	F	Y	A	T	G	D	I	D	K	H	N
	93	96	97	91	73	69	87	97	92	73	95	92	87	96	91	92	86	83
	T			G	R	R	V			T	A	D	A	T	N	Q	Y	I
	7			6	10	28	10			27	5	5	8	4	9	8	14	11
				Q									N					
				6									5					
500,000		S			P				H									
		4			4				4									
200,000,000			I	R	S	H	T	I			S							D
			3	3	3	3	3	3			3							3
																		K
																		3

서브타입 G의 HIV gp120의 V3 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



이때,  $X^1-X^{19}$ 는 표 23에서 정의한다.

[표 23]

HIV gp120 V3 부분, 서브타입G		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>
50,000	N	T	N	I	T	F	P	G	Q	A	F	Y	A	G	I	D	Q	H	N	
	44	90	88	98	32	66	93	98	86	76	93	98	95	91	98	76	94	83	96	
	I	I	S		R	I			R	T	I		T	D		N		Y		
	19	10	12		25	34			7	17	5		5	5		24		15		
	T				H					V										
15				22					7											
M				P																
12				15																
R				N																
9				5																
500,000							T		H					S					K	
							5		5					4					2	
200,000,000				K			L	R	G		S	H			T		L	F	T	
				2			2	2	2		2	2					2	2	2	
																	K			
																	P			
																	2			

키메라 펩티드 라이브러리-HIV gp120의 V4 부분

서브타입 A, B, C, D, F, G의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

C-N-T-T-X<sup>1</sup>-L-F-N-S-T-W-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-W-X<sup>6</sup>-T-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-I-E-X<sup>18</sup>-L-X<sup>19</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 24에서 정의한다.

[표 24]

HIV gp120 V4 부분, 서브타입 ABCDFG		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>
50,000	Q	N	N	S	T	N	E	G	S	N	N	T	E	G	N	D	T	T	P	
	67	52	78	61	90	37	58	70	79	86	59	90	67	78	70	63	65	85	84	
	K	F		N	S		E	L		S				S	S	N	N	I	Q	
	33	18		22	33		18	21		24				22	30	13	25	15	16	
	T		G									D								
	16		17									18								
500,000	V						T	S		D										
	14						15	12		14										
							N													
							14													
200,000,000			S	A	D						N	K			G	I				
			11	10	11						10	12			12	9				
			G		V							T			S					
		10		9							11			12						
				G							N									
				8							10									

서브타입 A의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

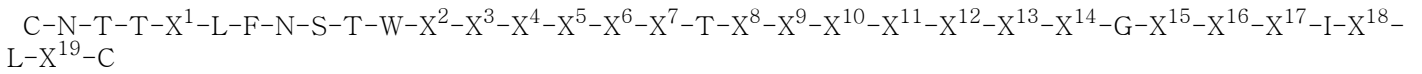
C-X<sup>1</sup>-T-S-X<sup>2</sup>-L-F-N-X<sup>3</sup>-T-W-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-T-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-I-X<sup>17</sup>-L-X<sup>18</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>18</sup>는 표 25에서 정의한다.

[표 25]

HIV gp120 V4 부분, 서브타입 A																		
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>
50,000	N	G	S	T	N	I	Q	E	S	N	S	E	S	N	D	T	T	P
	87	56	90	43	62	26	48	58	85	91	85	60	80	85	72	66	91	66
		D		N	S	T	T	S	L			K	L		G	N		Q
				22	32	20	25	41	17	15			17	20		28	28	
500,000				E	M	G						G						
				25	23	14						16						
200,000,000		S		D					D	D	N		S		K	I		
		8		8					9	9	7		9		6	9		
	K									N			D					
	7									8			6					
	N									I								
	7									7								

서브타입 B의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

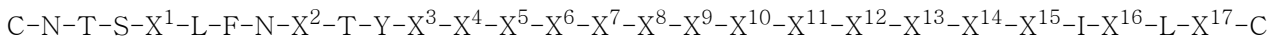


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 26에서 정의한다.

[표 26]

HIV gp120 부분 V4, 서브타입 B																			
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>	X <sup>18</sup>	X <sup>19</sup>
50,000	Q	N	N	S	T	W	N	E	G	S	N	N	T	E	N	D	T	T	P
	64	55	89	62	90	90	43	61	74	79	85	59	89	69	72	65	63	83	86
	K	T		N			S	T	E	L		D		K	S	N	N	I	
	27	16		20			34	15	17	21		16		12	28	13	27	17	
500,000		F		G				K				S							
		16		17				15				16							
200,000,000		V					D				D				S				Q
		13					13				15				11				14
	P		G		A	G	V	N	R			G	N	T		G	I		
	9		11		10	10	10	9	10			9	11	10		11	9		
														N					
														9					

서브타입 C의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

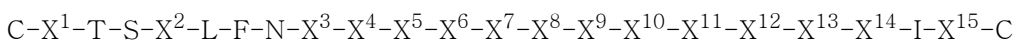


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>17</sup>는 표 27에서 정의한다.

[표 27]

HIV gp 120 V4 부분, 서브타입 C																	
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>	X <sup>17</sup>
50,000	K	S	N	N	G	T	Y	N	S	T	E	S	N	S	T	T	P
	36	65	47	58	63	91	50	78	58	79	45	59	78	70	71	92	77
	G	G	M	S	S		S		G	N	S	D	S		N		Q
	24	35	27	25	18		20		19	21	28	15	22		16		23
500,000		N		S	P						N						
		20		18	17						15						
200,000,000							F							A	I		
							16							16	13		
	S		R		D	L		I	N		G	N					I
	10		8		10	9		11	13		12	11					8
	D				N			T	D			V					
	9				8			11	10			9					
												G					
												7					

서브타입 D의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



이때, X<sup>1</sup>-X<sup>15</sup>는 표 28에서 정의한다.

[표 28]

HIV gp 120 V4 부분, 서브타입D															
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>
50,000	N 94	K 62	S 83	T 92	W 85	D 40	N 47	N 32	T 78	G 43	D 60	N 74	I 70	T 54	P 67
	G 26				N 26	T 42	G 26	W 25	N 17	T 26	M 30	N 24	S 21		
	N 13				S 23	S 23	N 17	S 12					I 13	Q 11	
							E 12	T 10							
500,000					L 11	K 9			N 8	G 7				K 9	
								L 8							
200,000,000	D 6		R 7	E 5	Y 4	G 4	I 6	K 7	E 5	D 5	V 4				
			N 6	V 3	I 3	D 2									
			G 5			K 2									

서브타입 F의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-T-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-L-F-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-I-X<sup>14</sup>-L-X<sup>15</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>15</sup>는 표 29에서 정의한다.

[표 29]

HIV gp120 V4 부분, 서브타입F															
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>
50,000	C 95	N 91	S 91	G 53	N 85	D 44	T 92	N 81	D 46	T 84	N 86	G 53	T 81	T 82	P 89
	D 9		E 20	T 9	N 31		T 6	N 28	A 10	T 6	D 32	N 8	I 18	L 8	
			K 10		S 17			S 10			S 9	I 6			
			Q 8												
500,000			D 6	I 6	K 6	A 5		G 5			N 6	P 5			
200,000,000	Y 5	A 3	S 3		H 3	A 4	E 4	M 5	N 4	K 3					Q 3
						V 4	I 4	K 5	I 3	D 3					
								A 3	I 3						

서브타입 G의 HIV gp120의 V4 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

C-N-T-S-X<sup>1</sup>-L-F-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-I-X<sup>15</sup>-L-X<sup>16</sup>-C

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>19</sup>는 표 30에서 정의한다.

[표 30]

HIV gp120 V4 부분, 서브타입G																
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>	X <sup>13</sup>	X <sup>14</sup>	X <sup>15</sup>	X <sup>16</sup>
50,000	G	N	N	S	N	S	N	T	S	N	N	N	T	T	T	P
	54	86	54	88	63	57	61	39	88	35	61	74	45	78	87	95
	K		S		S	D	S	I		E	S	D	D	N		
	26		25		16	22	34	23		29	27	15	34	15		
		E			N	N		K	E		G					
		21			20	14		14	12		21					
							E	T								
							12	14								
500,000	E				K					A		S				
	11				12					8		11				
	Q				D											
	10				9											
200,000,000	R		N			D	A	A					I	I	Q	
	8		6			5	7	7					6	7	5	
	T		E				R	N						M		
	6		6				4	6						6		

키메라 펩티드 라이브러리-HIV gp120의 V5 부분

서브타입 A, B, C, D, F, G의 HIV gp120의 V5 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

$$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-E-X^7-F-R-P-X^8$$

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>8</sup>는 표 31에서 정의한다.

[표 31]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 ABCDFG								
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>
50,000	N	S	N	N	E	T	I	G
	75	42	42	68	35	75	53	99
	D	N	T	S	T	N	T	
	9	25	36	18	23	20	47	
	G	E	D	E	N	P		
	6	16	13	6	18	2		
500,000	T	G	K	G	G	I		
	5	10	5	5	13	2		
	K	K	G	K	K			
	3	5	4	3	10			
500,000	P	I						
	2	1						
				M	E	E		
				1	1	1		
				H				
				1				

서브타입 A의 HIV gp120의 V5 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

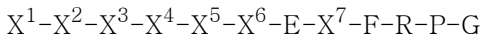
$$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-R-P-X^{10}$$

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>10</sup>는 표 32에서 정의한다.

[표 32]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 A										
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>
50,000	G	N	N	S	T	N	E	T	F	G
	31	60	76	76	57	61	99	85	99	78
	N	T	S	N	E	T		I		I
	24	22	17	16	16	27		15		16
	D	G	D	R	N	E				T
	24	6	3	4	10	7				4
	S	D			A	P				
8	5			9	3					
K	I			I						
6	4			4						
V	K									
6	3									
500,000				G	K	K	Q		S	R
				2	2	2	1		1	2
200,000,000				R	E	P				
				1	1	1				
				G	F					
				1	1					
			I							
			1							
			H							
			1							

서브타입 B의 HIV gp120의 V5 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

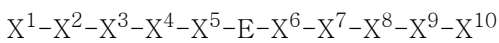


이때, X<sup>1</sup>-X<sup>7</sup>는 표 33에서 정의한다.

[표 33]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 B							
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>
50,000	N	S	N	N	E	T	I
	78	44	40	69	37	77	57
	D	N	T	S	T	N	T
	9	25	37	16	21	19	43
	G	E	D	G	N	P	
	4	16	15	6	18	2	
	T	G	K	E	G	I	
4	9	5	6	13	2		
K	K	G	K	K			
3	6	4	3	10			
P	M			M			
2	1			2			

서브타입 C의 HIV gp120의 V5부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;



이때, X<sup>1</sup>-X<sup>10</sup>는 표 34에서 정의한다.

[표 34]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 C										
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>
50,000	E	T	N	D	T	T	F	R	P	G
	45	44	81	28	85	55	99	98	99	89
	N	N	T	N	N	I				E
	18	16	13	26	6	42				5
	T	D	D	T	E	K				I
	12	13	4	85	5	2				2
	G	G		K	G					Q
11	13		6	2					2	
K	K		G	I					T	
7	7		9	2					2	
L	I									
5	5									
500,000	P	P	G	I				Q	T	
2	2	2	2					1	1	
200,000,000						N	I	S		
						1	1	1		

서브타입 D의 HIV gp120의 V5부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

$$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-E-X^8-X^9-R-X^{10}-X^{11}$$

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>11</sup>는 표 35에서 정의한다.

[표 35]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 D											
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>
50,000	N	N	N	S	N	Q	N	T	F	P	G
	58	92	44	70	52	50	78	94	97	98	99
	T	G	S	N	S	E	S	I	I		
	13	3	40	25	32	22	18	6	3		
	A	D	D		R	H					
	13	3	6		7	12					
	K		G		G	S					
9		6		4	10						
E				H	P						
3				3	3						
H											
3											
500,000			I	G	D	R	H			T	
			2	2	2	2	2			2	
			H	R			R				
			2	2			2				
200,000,000	Y	H		D		G					Q
	1	1		1		1					1
	K										
	1										

서브타입 F의 HIV gp120의 V5 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

$$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-F-R-P-X^8$$

이때, X<sup>1</sup>-X<sup>15</sup>는 표 36에서 정의한다.

[표 36]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입 F							
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>
50,000	N	N	N	T	N	E	T
	43	65	46	51	60	97	83
	L	D	S	K	S	Q	I
	30	14	35	14	29	3	17
	E	G	G	D	D		I
	16	7	7	14	7		7
S	K	E	N	I		Q	
8	7	6	14	4		3	
K	T	K	G				
4	7	6	7				

서브타입 G의 HIV gp120의 V5 부분에 근거한 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리의 구조는 다음과 같다;

$$X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}$$

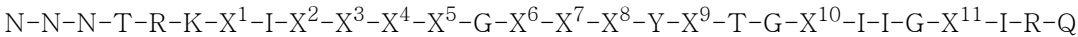
이때, X<sup>1</sup>-X<sup>12</sup>는 표 37에서 정의한다.

[표 37]

HIV gp120 V5 부분, 서브타입G												
Library size <	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12</sup>
50,000	N	N	N	S	T	N	E	T	F	R	P	G
	40	78	75	53	85	63	98	82	91	93	87	88
	A	T	T	N	G	T		I	I		A	R
	18	9	10	35	7	25		17	5		7	8
	T	A	D	E		E						T
16	8	10	4		6						4	
D			A									
15			4									
R												
9												
500,000			A		E	G			N	E		
			3		3	4			2	4		
200,000,000	Y	K	K	I	K	K	N	D		G	D	E
	2	2	2	2	2	1	1	1		1	1	1
	D		K	N	F	S					K	W
	2		1	2	1	1					1	1
	P		H	F								Y
1		1	1								1	
												V
												1

VCPL의 합성 및 항원 성질

HIV-1(서브타입 B) gp120의 주요 추가변 V3 부분에 자연 발생 서열 다변성을 모방하는 펩티드 라이브러리를 기획하였다. 라이브러리에 아미노산 확인 및 빈도는 서열 배열 및 항원 유사성을 근거하여 선택한다. HIV-1 서열은 HIV-서열 데이터베이스(hiv-web.lanl.gov)에서 얻을 수 있다. 펩티드 라이브러리 구조는 다음과 같다.



이때, X<sup>1</sup>-X<sup>11</sup>는 표 38에서 정의한다.

[표 38]

X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>8</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>
S	H	I	G	P	R	A	F	T	E	D
75	60	82	97	95	77	93	76	58	39	88
G	P	M	A	W	Q	T	W	A	D	N
18	18	12	3	5	9	7	15	42	28	12
R	N				K		L		Q	
7	11				8		9		24	
	S				S				R	
	11				3				9	
					G					
					3					

라이브러리의 펩티드는 펩티드 쇠 연장을 위한 Boc/Bzl 전략을 이용하여, Applied Biosystems 430A 및 Vega Coupler C250 자동 합성기상에서 합성하였다. 폴리머 서포트로는 1% 디비닐벤젠이 있는 스티렌 코폴리머를 이용하고, 페닐아실아미도메틸(PAM)기를 고정기(anchor group)(Sparrow, J.T. J. Org. Chem. 1976, 41:1350-1353, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다)로 이용하였다. 아미노산 Boc 생성물, 1-하이드록시벤조트리아졸, 디이소프로필카르보디이미드 폴리머에 대해 3배 초과량을 혼합하여 사용하기 직전에 준비한 1-하이드록시벤조트리아졸 에스테르를 이용하여 응축시켰다. 응축이 완료되는 것을 모니터한다(Kaiser, E. et al. Anal. Biochem. 1970, 34:395-398, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다). 펩티드 폴리머의 중화반응 후에 포지티브 다투드린 테스트 경우에 응축을 반복하였다. 테스트가 네가티브인 경우에 일시적인 Boc 보호기는 희석안한 트리플로오르아세트산으로 제거하고, 반응 혼합물에 바로 N,N'-디이소프로필에틸아민을 첨가하여 중화시켰다(Schnolzer, M. et al. Int. J Pept. Prot. Res. 1992, 40: 180-183, 이 문헌은 참고문헌으로 전문 첨부된다). Boc 기를 제거한 후에 다음 아미노산 잔기를 부착하였다. 측쇄에 이용되는 영구 보호기로써 리신의 경우에 2-클로로벤질옥시카르보닐기; 아스파르트산, 글루타민산, 세린, 트레오닌의 경우에 이에 상응하는 벤질 에스테르; 트립토판의 경우에는 포밀이고, 아르기닌 및 메티오닌의 경우에는 토실를 상응하는 설폰시드형으로 도입시킨다.

보호성 폴리펩티드 쇠 어셈블리가 완료될 때, 청소물질(scavengers) 존재하에서 무수 플로오르화 수소의 도움으로 폴리머로부터 1회 절단으로 최종 산물의 블록(block)을 해제시킨다(Tam, J.P. et al. J Am. Chem. Soc. 1983, 105: 64426444, which is incorporated by reference in its entirety).

펩티드 라이브러리 합성 동안에 보호된 아미노산 잔기 혼합물을 응축 단계에서 펩티드 폴리머에 대해 크기가 증가되는 폴리펩티드 쇠에 다른 아미노산 잔기가 제공될 수 있도록 특정한 정량적인 상관관계에서 가변 위치에 첨가한다. 상이한 아미노산은 아미노산기 아실화 비율이 상이하기 때문에, 여러 모델 화합물을 합성하고, 반응 속도 상수를 얻는다. 혼합물로 도입되는 Boc 생성물은 반응 속도 상수에 대해 조정된 비율로 이용되어, 가변 위치에서 원하는 비율(표 38)을 가지는 펩티드 산물을 만들 수 있다.

펩티드 라이브러리는 Sepharose G-50을 이용한 겔 침투 크로마토그래피에서 용출액으로 50% 아세트산을 이용하여 정제시킨다. 분석학적 단일-광자(photon) HPLC(Gilson chromatograph, France; Xterra RP 18 column, 125Å, 3.9 X 150mm, 5µm, 유속 분당 1mL, 용출액 0.1% 트리플로오르아세트산, 16분간 페다르핀 및 사이플로펜타르핀의 각 10-40% 및 20-40% 아세토니트릴 구배) 및 아미노산 분석(가수분해 6N HCl, 24시간, LKB 아미노산 분석기 Alpha Plus, Sweden)를 이용하여 합성된 화합물의 특징을 조사한다. 분석 HPLC에 의한 최종 산물의 순도는 95%정도이다. 펩티드 가수분해물(6N HCl, 120°C, 24시간, LKB 4151 분석기, Alpha Plus)에서 아미노산 조성은 이론치와 일치한다.

BALB/c 쥐(주령 5-6)에 Complete Freund's Adjuvant(CFA)와 인산완충액으로 희석시킨 펩티드 라이브러리를 복막으로 3회 면역주사하였다. 생쥐에 0.2ml 펩티드 용액을 한 마리당 50µg의 양으로 주사하였다. 2회와 3회차 면역주사는 첫회 투여후 2주 및 4주에 실시한다. 대조군 동물에는 틱 엔세팔리티스 바이러스(tick encephalitis virus)의 단백질 E의 항원 부분을 모방하는 펩티드 용액(펩티드 서열 KRDQSDRGWGNHAGLFGKGSIVT)을 동일한 과정과 동일한 약량으로 투여하였다. 2회와 3회차 면역주사는 첫회 투여후 2주 및 4주에 실시한다. 최종 투여후 10일 뒤에 동물의 안와후 정맥으로부터 혈액을 취하여 혈청에서 특정 항체 역가를 측정하였다.

면역효소 분석(Medpolimer, Moscow)을 위한 미량적정 플레이트의 별도 웰에 다음의 항원을 고정시킨다: 키메라-펩티드 라이브러리, 상이한 HIV-1 서브타입의 V3 부분 아미노산 서열을 가지는 47개 합성 펩티드 각각 15개 합성 펩티드는 적절한 서브타입의 콘센션스 서열을 가진다. 몇 개 펩티드는 한 개 서브타입에서 나왔고, 상이한 변이체를 가진다.

항원을 0.05 M 탄산염-중탄산염 완충 용액, pH 9.6에 최종 농도가 10 µg/ml이 되도록 용해시키고, 0.1ml를 미량적정 플레이트의 각 웰에 두고, 37°C에서 하룻밤동안 배양한다. 웰을 Tween 20 인산완충액으로 3회 세척하고, 비-특이적 결합은 소 혈청 알부민, 분취물 5(sigma) 0.5% 용액으로 차단시켰다. 생쥐 혈청 시료를 Tris-HCl 완충액으로 2배 희석시키고, 고정 항원이 있는 웰에 0.1ml 씩 넣고, 30분간 37°C에서 배양시켰다. 배양 후에, 웰에 인산완충액으로 5회 세척한다. 인산완충액에 생쥐 IgG(Sigma)에 대해 양고추냉이 공액된 염소 항체 0.1ml를 첨가하여 항원-항체 복합물을 결정한다.

30분간 37°C에서 배양 후에, 오르토펜렌 디아민을 포함하는 기질 혼합물을 첨가하였다. 효소 반응은 황산 용액을 첨가하면 중단되고, Multiscan EX microplate photometer를 이용하여 492nm에서 광학 밀도를 측정하였다. 생쥐 혈청에 항원-특이적 항체의 측정 역가를 표 39에 나타내었다.

키메라-펩티드 라이브러리를 쥐에 면역주사하면 키메라-펩티드 라이브러리 자체(면역 항원)와 일부 공지된 HIV-1 서브타입의 V3 부분에 있는 항원 결정부분을 형성하는 펩티드 모두에 특이적인 혈청 항체가 형성된다. 특히, 서브타입 B 펩티드에 대한 항체가 다른 서브타입에 비해 많고, 이는 다른 서브타입이 아닌 서브타입 B의 다양성을 모방하는 펩티드 라이브러리 기획시에 예상된 것이다. 키메라 펩티드 라이브러리는 면역원성이고, 광역의 HIV 변이체의 항원 결정부위와 상호작용하는 항체 형성을 유도하였다.

[표 39]

고정된 항원 (V3 gp120 HIV-1, 서브타입에 상응하는 항체)	특이적 항체 역가
키메라-펩티드 라이브러리	1:1600
펩티드 № 1, 서브타입 A	1:400
펩티드 № 2, 서브타입 B	1:3200
펩티드 № 3, 서브타입 B	1:1600
펩티드 № 4, 서브타입 B	1:800
펩티드 № 5, 서브타입 B	1:1600
펩티드 № 6, 서브타입 B	1:1600
펩티드 № 7, 서브타입 C	1:400
펩티드 № 8, 서브타입 D	1:400
펩티드 № 9, 서브타입 E	1:400
펩티드 № 10, 서브타입 E	1:200
펩티드 № 11, 서브타입 F	1:100
펩티드 № 12, 서브타입 G	<1:100
펩티드 № 13, 서브타입 H	<1:100
펩티드 № 14, 서브타입 I	1:100
펩티드 № 15, 서브타입 J	1:100
틱 엔세팔리티스 바이러스의 단백질 E 펩티드(대조군)	<1:100

상기에서 설명하는 펩티드 라이브러리는 특이적 항체 결정을 목적으로 50명의 HIV-감염된 환자 및 30명의 건강한 공여 자로부터 취한 혈청 시료의 고품상 면역 효소 분석(ELISA)에 진단 시약으로 테스트받은 것이다. HIV-감염된 환자의 1차 혈청을 시판되는 테스트 시스템의 도움을 받아 분석하였다. 추가적으로 펩티드 라이브러리가 HIV-1에 대한 항체를 감지하는 능력이 있는 지에 대해 표준 혈청 패널 항-HIV-1 시리즈 010 및 시리즈 007을 이용하여 평가하였다.

키메라-펩티드 라이브러리를 0.05 M 탄산염-중탄산염 완충 용액, pH 9.6에 최종 농도가 1.5µg/ml이 되도록 용해시키고, 0.1ml를 미량적정 플레이트의 각 웰에 두고, 37°C에서 하룻밤동안 배양하고, 웰에 펩티드를 고정시켰다. 그 다음 웰을

FSB-T(Tween-20을 포함하는 인산염 완충액)으로 3-5회 세척하였다. 그 다음, DGUEPP "Vektor-BiAlgarn" (Kol'tsovo, Novosibirsk Oblast)에 의해 만들어진 HIV-1에 대해 항체를 감지하기 위한 면역효소 테스트 시스템을 이용하는 지시에 따른다.

혈청 시료는 0.2% 카제인을 포함하는 FBS-T 용액으로 20배 희석시키고, 0.1ml씩 미량 적정 웰에 넣고, 37°C에서 49분간 배양하여, 고정된 펩티드에 항체가 결합되도록 한다. 그 다음 웰을 FSB-T으로 5-7회 세척하였다. 웰에는 0.2% 카제인을 포함하는 FBS-T 용액에서 1:20으로 희석한 양고추냉이 과산화효소에 공액된 IgG 단클론 항체 1ml을 첨가한다. 미량 적정 플레이트를 30분간 37°C에서 배양시키고, FSB-T 용액으로 5-7회 세척한다. 그다음 0.05M 인산염-구연산염 완충액에 0.05% TMB 및 0.005% 과산화수소 혼합 용액 0.1ml을 웰에 첨가한다. 미량 적정 플레이트는 암상태 실온(18-22°C)에서 15-22분간 유지시킨다. 웰에 2M 황산 용액 0.05ml을 첨가하여 반응을 종료시킨다. 450nm 파장에서 Multiscan-type 자동 분광광도계상에서 시료의 광학 밀도를 측정하여 결과를 계산할 수 있다.

반응을 세팅하는데 있어서 비-특이적인 결과를 배제하기 위한 대조군으로 기질 혼합물(BCP + 기질)과 대조군 콘주게이트(BCP + 콘주게이트 + 기질)를 이용하고, 러시아 및 외국의 제3세대 스크리닝 테스트 시스템에서 얻은 데이터에 따른 HIV에 대한 항체를 포함하지 않는 대조군 혈청을 이용한다.

다음의 식에 따라 조사 혈청을 가지는 웰에 상응하는 조사 용액의 광학 밀도(OD)의 값이 임계 수준 ODcrit을 넘어가면 테스트 혈청에는 HIV-1에 대한 항체를 가지고 있는 것으로 본다.

$$OD_{crit} = OD(C')_{mean} + 0.2$$

이때  $OD(C')_{mean}$ 은 네가티브 기준 혈청의 평균 광학 밀도가 된다.

키메라-펩티드 라이브러리를 이용한 항-HIV-1 표준 패널 시리즈 010 및 007의 연구 결과에서 81% 감응성 및 93% 특이성이 나타났다. 또한, 50명의 HIV-감염된 환자 및 30명의 건강한 개체의 혈청을 이용한 혈액 시료에서 HIV-1에 대한 특이적인 항체를 감지하기 위한 키메라-펩티드 라이브러리의 효과를 파악 하였다. 테스트 결과에서 시판되는 제3세대 테스트 시스템에 근거하여 포지티브 시료의 80%에서 HIV-1 항원에 대해 특이 항체를 포함하는 것으로 나타났다.

상이한 항원 형의 키메라 펩티드 라이브러리의 면역원성을 테스트하기 위해, 라이브러리를 선형 펩티드, 4개 선형 펩티드 다중 항원 펩티드(MAP4), 또는 8개 선형 다중 펩티드(MAP8)로 합성한다. 토끼는 상기에서 설명하는 구조체와 컴플리트 Freund's 어쥬번트(처음 면역주사) 300µg 주사하고, 12일 간격으로 인컴플리트 Freund's 어쥬번트(2회차 및 3회차 주사)를 주사한다. 3회차 주사후 12일에, 토끼의 피를 뽑아 선형, MAN, MAP8 항원에 대해 ELISA 테스트하였다. 표 40에서는 상이한 형태의 HIV-1 V3 라이브러리로 토끼에 면역주사하면, 키메라 펩티드 라이브러리의 고가변 V4 루프 서열에 대해 강력한 체액 면역 반응이 유도된다는 것을 설명한다.

[표 40]

면역주사	면역 주사 약량 상이한 항원형에 대해 ELISA의 항체 역가		
	선형	MAP4	MAP8
선형	5,120	-	-
MAP4	81,920	163,840	163,840
MAP8	10,240	81,920	81,920

상이한 조성물의 MAN 키메라 펩티드 라이브러리의 면역원성을 테스트하였다. 라이브러리는 Freund's 어쥬번트, 인공 바이러스형 입자(VLP) 또는 인산완충액(PBS)으로 조제하였다. 또한, MAN 구조는 팔미트산(MAN-P)으로 변형시키고, 리포솜 또는 마이크로에멀전으로 만든다. 리포솜에는 100µg NIAP4-P와 250µg dsRNA를 포함하고, 마이크로에멀전에는 100µg NtAP4-P 및 100µg dsRNA를 포함한다.

VLPs에는 MAN 펩티드 라이브러리를 가지는 폴리펩티드를 커버하는 DNA가 포함된다. 표적 폴리펩티드는 입자의 표면에 노출되고, 스페르미딘-폴리글루쿠린 콘주게이트를 통하여 DNA에 결합된다. 입자의 크기는 표적 항원이 1내지 수백개의 복사체로 표면에 콘주게이트할 수 있도록 한다. VLP 코어에는 최대 10,000 bp의 DNA 단편을 포함한다(참고, Lebedev, L. R. et al. (2000) Molecular genetics, microbiology and virology (Russian)(3), 3 6-40; Lebedev, L. R., et al. (2000). Molecular Biology (Russian) 34(3), 480485; and Lebedev, L. R. et al. (2001) Biotechnology (Russian)(1), 3-12; and Sizov, A. A. et al. (2001) Biotechnology (Russian)(1), 13-18, 이문헌들은 각 참고문헌으로 전문 첨부한다).

리포솜은 MAP4-P 라이브러리로 만든다. 팔미트산 변형시키면 펩티드의 친지성이 증가된다. 펩티드 리포솜 조성물은 용해-인젝션(solubilization-injection)을 이용하여 만든다. 리포솜의 크기는 200nm 범위가 된다.

마이크로에멀전도 MAP4-P 펩티드 구조를 이용하여 만들 수 있는데, 100µg 펩티드, 250µg 리도스틴, 800µg 시판(ICN) 양이온 양쪽성 디미틸디옥타데실 암모늄 브라마이드(DDAB) 1ml을 포함한다.

생쥐(각 군에 5마리 생쥐)에 상기에서 설명하는 구조물을 복막으로 12일 간격으로 3회 면역 주사한다. 표 41의 데이터는 통상 쥐에서 개별 면역 반응이 상당한 다변성이며, 그럼에도 불구하고 3차 면역주사후 모든 시스템에서 강력한 체액 면역 반응이 감지되었는데, 단, PBS에 펩티드 라이브러리 용액은 제외한다. MAP4-P 리포솜 항원 조성물은 제2 면역 주사후에 높은 항체 수준을 유도하였다.

[표 41]

항원형	항원 운반 시스템	추약량 /μg	Im No.	고형상에서 MAP4의 경우 ELISA 테스트에서 생쥐 혈청에서의 AB 역가					평균 AB 역가	AB 역가 표준 편차	AB 역가, 195
				생쥐 #							
				1	2	3	4	5			
MAP4	PBS	40	2 <sup>nd</sup>	0	0	0	0	-	0	0	
		60	3 <sup>rd</sup>	0	0	0	0	-	0	0	
MAP4	Freund's adjuvant	40	2 <sup>nd</sup>	0	3200	1600	1600	12800	3840	5135	4501
		60	3 <sup>rd</sup>	51200	12800	102400	25600	204800	79360	78070	68430
MAP4-P	Liposome	40	2 <sup>nd</sup>	0	51200	51200	25600	-	32000	24510	24019
		60	3 <sup>rd</sup>	51200	102400	51200	102400	-	76800	29560	28969
MAP4-P	Microemulsion	40	2 <sup>nd</sup>	0	0	6400	25600	-	8000	12115	11872
		60	3 <sup>rd</sup>	0	0	204800	51200	-	64000	96920	94980
MAP4-P	VLP	100	2 <sup>nd</sup>	12800	12800	6400	-	-	10667	3695	4181
		150	3 <sup>rd</sup>	51200	204800	25600	-	-	93867	96920	109673

상기에서 설명하는 것과 같이, 상이한 운반 계에 MAP4 라이브러리로 면역주사를 맞은 생쥐의 면역 반응의 편극을 결정하기 위해, 3회차 주사후 10일째에, 비장세포를 분류하였다. 비장세포는 선형 펩티드 라이브러리로 *in vitro*에서 자극하였다. 여러 비장세포는 IFN-감마 또는 IL-4 사이토킨, Th1 또는 Th2 면역 반응 마커를 각각 생산하였다(ELISPOT로 측정)

자극이 있을 때와 자극이 없을 때, 두가지 사이토킨중 한개를 생산하는 세포 수를 기록한다(표 42). 표 42에서 나타난 결과에서, MAN 펩티드 라이브러리(Freund's 어쥬번트)를 쥐에 면역 주사하여도 대조군의 결과(자극이 없는 경우)에서 자극을 받은 세포에서 결과가 크게 다르지 않다(유의성 0.05)는 것을 알 수 있다. 이는 Freund's 어쥬번트 혼합물의 항원에 의해 면역화시키는 경우에, T-헬퍼 반응유도가 없다는 것을 확인시켜주는 것이다. 선형 펩티드 라이브러리를 이용한 *in vitro*에서 자극 후에 IFN-감마를 생산하는 세포의 최대 수를 MAN 라이브러리로 면역주사맞은 생쥐에 기록하였다.

VLP를 이용한 면역주사에서는 Th1 타입의 면역 반응 형성이 다소 적게 나타났다. IL-4 및 IFN 감마를 생산하는 세포 수를 비교하면, VLPs에서 MAP4 라이브러리로 면역주사한 생쥐의 면역 반응으로 T-헬퍼 면역 반응이 균형을 찾았는데, 즉, IFN-감마를 생산하는 세포 수와 IL-4를 생산하는 세포의 수가 큰 차이가 없게 된다. 다른 한편으로, 마이크로에멀전에 동일한 항원을 이용하여 생쥐에 면역주사하면 선형 펩티드 라이브러리를 이용하여 자극한 후 TH 1 타입 면역 반응이 상당히 우세하게 나타난다. 따라서 상기 실시예에서는 키메라 펩티드 MAN 라이브러리를 이용하여 강력한 T-헬퍼 반응을 유도할 수 있는 가능성을 보여주는 것이다.

[표 42]

항원 운반 시스템	in vitro에서 자극된 비장 세포 유무?	ELISPOT에서 500,000 비장세포에 대해 측정된 IFN-감마를 생산하는 세포의 수						세포 평균 수	표준 편차	195 세포 수
		세포 샘플 ##								
		1	2	3	4	5	6			
VLP	Yes	59	99	272	-	55	29	102.80	97.84	85.76
	No	2	5	1	-	3	5	3.20	1.79	1.57
CFA/IFA	Yes	6	3	33	37	12	10	16.83	14.47	11.58
	No	1	0	7	6	1	1	2.67	3.01	2.41
Micro emulsion	Yes	165	145	525	450	600	600	414.17	208.41	166.76
	No	4	0	1	2	3	1	1.83	1.47	1.18
ELISPOT에서 500,000 비장세포에 대해 측정된 IL-4를 생산하는 세포의 수										
VLP	Yes	21	36	420	490	61	43	178.50	215.70	172.59
	No	11	8	9	13	3	0	7.33	4.93	3.94
CFA/IFA	Yes	47	24	39	54	2	5	28.50	21.81	17.45
	No	27	33	26	31	4	4	20.83	13.29	10.63
Micro emulsion	Yes	56	42	159	135	79	79	91.67	45.76	36.62
	No	11	4	17	16	3	2	8.83	6.74	5.39

VLP=인공 바이러스 형 입자  
CFA/IFA- 완전한 Freund's 어쥬번트 및 인컴플리트 Freund's 어쥬번트

30개 펩티드를 가지는 RCPL는 길이가 각 28개 잔기로 구성되고, HIV-1 서브타입 B 변이체의 항원 다양성 모델로 MAP4 형으로 합성하였다. RCPL의 항원 성질을 HIV-1 서브타입 B 변이체의 항원 다양성 모델인 VCPL와 비교하였다.

RCPL 서열('.')는 나열된 제 1 서열에서 변화안된 잔기를 나타낸다.)

```

NNNTRKSIHIGPGQAFYATGDIIGDIRQ
...T..RL...RT..T..E.....K
S....GV.....W....Q.....
S.....R....R..FR.....N...
.....V.....V..T..E..T...K
....RR..RM...RT.....
G.....T....R..L..T..E..N...
....RG..P.....L.....K
...T..V..L...RT..T..Q.....
.....RM.....G..T..N...
S.....P....T....D.....K
....G.....R..WHT..Q.....
S.....V..L...V.....N...
....TG.....R..FT..E.....K
G....R..R..L..R.....E.....
.....TR.....L..T...T....
S.....VT...RT..R.....K
....T..L...V..F..E.....
....G..R.....D...N..K
....R..M...RT...Q...N...
S.....VT...R..L..T..G.....
....R..L...VW..T..E.....
G.....R.....L...T...K
....RGV.....RT..T.....N...
S...T..VP...R.....Q.....K
....RL..W..T..T.....K
..K..R.....H.....
S....R..L...R...T..E..N...
.....T.....R..Q..T.....
....TG..P....R..W..T..Q.....
    
```

MAP4 VCPL 및 CFA(1차 주사) 또는 IFA(2차 주사)로 3회 토끼에 면역 주사하였다. 혈청 항체 역가는 면역원성 항원 또는 고정된 펩티드로 MAP4 RCPL를 이용하여 ELISA를 테스트하였다. 고형상에 MAP4 VCPL을 이용한 ELISA에서 토끼 혈청 역가는 1:204,800이고, NIAP4 RCPL을 이용한 경우에 역가는 1: 102,400이다.

여러 구체예를 설명하였다. 그럼에도 불구하고, 다양한 변형이 있을 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들면, 키메라 펩티드 라이브러리는 다른 HIV 단백질 또는 다른 가변성 병인균 단백질을 모방하도록 기획할 수 있다. 따라서, 다른 구체예도 다음의 범위내에 포함된다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

항원성 펩티드 패밀리를 제조하는 방법에 있어서,

다중 가변 부위를 포함하는 병인균 단백질의 펩티드 서열을 선택하고;

병인균 단백질의 가변 부위에서 자연 발생하는 아미노산 잔기에 유사한 항원성을 근거하여 가변 부위중 하나에 대해 한 개 이상의 아미노산 치환체를 선택하고; 그리고

치환 아미노산 잔기를 포함하고, 펩티드 서열에 근거한 항원 펩티드 패밀리를 준비하는 것으로 구성된 것을 특징으로 하는 항원 펩티드 패밀리를 제조 방법

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서, 선별에는 항원 유사성 매트릭스를 이용하여 항원 유사성을 결정하는 단계로 구성된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 3.**

제 1 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리에 각 치환 아미노산 잔기에 빈도를 할당하는 단계가 추가로 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 4.**

제 3 항에 있어서, 준비 단계에는 할당된 빈도에 근거하여 항원 펩티드 패밀리에서 치환 아미노산 잔기를 적재 (weighting)하는 단계가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 5.**

제 3 항에 있어서, 할당 단계에는 변이가 자연 발생하는 빈도를 고려하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 6.**

제 1 항에 있어서, 병인균 단백질에는 추가변 부분이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 7.**

제 1 항에 있어서, 단백질은 바이러스와 연관되어 있는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 8.**

제 7 항에 있어서, 바이러스는 HIV인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 9.**

제 1 항에 있어서, 병인균 단백질은 HIV gp120인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 10.**

제 9 항에 있어서, V1, V2, V3, V4, V5 부분에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 11.**

제 7 항에 있어서, 바이러스는 B형 또는 C형 간염 바이러스인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 12.**

제 7 항에 있어서, 바이러스는 인플루엔자 바이러스인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 13.**

제 7 항에 있어서, 바이러스는 텡그열 바이러스인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 14.**

제 1 항에 있어서, 병인균 단백질은 말라리아 병인균에 연관되어 있는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 15.**

제 1 항에 있어서, 병인균 단백질은 결핵 병인균에 연관되어 있는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 16.**

제 1 항에 있어서, 패밀리 펩티드와 사람 단백질 부분사이에 항원 유사성을 결정하는 단계가 추가 포함된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 17.**

제 16 항에 있어서, 패밀리 펩티드와 사람 단백질 부분사이에 결정된항원 유사성이 미리 측정된 기준이상인 경우에 패밀리를 준비하기 전에 항원 펩티드 패밀리로부터 펩티드를 제거하는 단계가 포함된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 18.**

제 1 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리에는 병인균 단백질의 일부 자연 발생 서열에 유사한 항원성을 가지는 멤버들이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 19.**

제 1 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리에는 병인균 단백질의 일부 비-자연 발생 서열에 유사한 항원성을 가지는 멤버들이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 20.**

제 1 항에 있어서, 패밀리 펩티드 서열을 확인하는 단계가 추가 포함되고, 확인된 펩티드 서열은 전체 패밀리의 서열 다양성을 대표하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 21.**

제 20 항에 있어서, 500개 미만의 서열이 확인된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 22.**

제 20 항에 있어서, 확인하는 단계에는 패밀리의 펩티드 서열간에 거리를 계산하는 단계가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 23.**

제 22 항에 있어서, 거리 계산시에 항원 유사성 매트릭스를 이용하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 24.**

제 1 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리를 준비하는 단계에는 펩티드 패밀리를 화학적으로 합성시키는 단계가 포함된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 25.**

제 24 항에 있어서, 화학적 합성 단계에는 복합 합성 방법이 포함되는데, 펩티드는 상이한 서열 혼합물로 형성되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 26.**

제 24 항에 있어서, 화학적 합성 단계에는 병렬 합성이 포함되는데 각 펩티드는 다른 펩티드와 별개로 형성되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 27.**

제 26 항에 있어서, 별개 펩티드를 혼합시키는 단계가 추가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 28.**

제 1 항에 있어서 항원 펩티드 패밀리에 속주 유기체에 의한 펩티드 패밀리의 발현이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 29.**

병인균 단백질의 가변 부분 아미노산 서열에 유사한 항원성을 가지는 아미노산 서열의 항원 펩티드 패밀리로 구성된 조성물에 있어서, 패밀리의 각 항원 펩티드에는 패밀리의 다른 항원 펩티드에 대해 다양한 적어도 한 개 아미노산 위치를 가지는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 30.**

제 29 항에 있어서, 한 개 아미노산 잔기는 그 위치에서 변화되는 다는 잔기보다 훨씬 더 빈번하게 발생하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 31.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 32.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 1,000개 이상의 상호 독특한 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 33.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 34.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 50,000개 미만의 상호 독특한 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 35.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 1,000개 내지 50,000개의 상호 독특한 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 36.**

제 29 항에 있어서 병인균 단백질은 HIV gp120인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 37.**

제 36 항에 있어서, 가변 부분은 V1, V2, V3, V4, V5 부분에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 38.**

제 37 항에 있어서 항원 펩티드 패밀리에 HIV 서브타입의 서열에 항원 유사성을 가지는 서열들이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 39.**

제 38 항에 있어서, HIV의 서브타입 A, 서브타입 B, 서브타입 C, 서브타입 D, 서브타입 F, 서브타입 G, 재조합 서브타입, HIV 그룹 N의 서브타입, HIV 그룹 O의 서브타입, 이의 복합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 40.**

제 29 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리의 적어도 두 개 멤버는 서로 혼합되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 41.**

제 29 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 42.**

제 29 항에 있어서, 패밀리에 다중 항원 펩티드가 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 43.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서,

$-N-N-T-R-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-G-X^9-G-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-T-G-X^{15}-I-X^{16}-G-X^{17}-I-R$ , 이때  $X^4-X^{17}$ 은 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 44.**

제 43 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 펩티드 라이브러리.

**청구항 45.**

제 44 항에 있어서, HIV 서브타입 A, B, C, D, F, G의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 46.**

제 43 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 서열 식을 가지며,  $X^1-C-X^2-R-P-X^3-N-N-T-R-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-G-X^9-G-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-T-G-X^{15}-I-X^{16}-X^{17}-I-R-X^{18}-A-X^{19}-C-X^{20}$  이때,  $X^1-X^{20}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 47.**

제 46 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, V, T 또는 E가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 48.**

제 46 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 49.**

제 46 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, S, G 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 50.**

제 46 항에 있어서, 패밀리 각에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 K, Q 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 51.**

제 46 항에 있어서,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 52.**

제 46 항에 있어서,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 I, T 또는 M이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 53.**

제 46 항에 있어서,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 H, R, P, S 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 54.**

제 46 항에 있어서,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 55.**

제 46 항에 있어서,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 P 또는 L이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 56.**

제 46 항에 있어서,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 R 또는 Q가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 57.**

제 46 항에 있어서,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 58.**

제 46 항에 있어서,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 F 또는 W가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 59.**

제 46 항에 있어서, X<sup>13</sup>는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 60.**

제 46 항에 있어서, X<sup>14</sup>는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 61.**

제 46 항에 있어서, X<sup>15</sup>는 각각 독립적으로 D, Q, A 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 62.**

제 46 항에 있어서, X<sup>16</sup>는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 63.**

제 46 항에 있어서, X<sup>17</sup>는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 64.**

제 46 항에 있어서, X<sup>18</sup>는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 65.**

제 46 항에 있어서, X<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 66.**

제 46 항에 있어서, X<sup>20</sup>는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 67.**

제 46 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서, X<sup>1</sup>는 각각 독립적으로 N, V, T 또는 E가 되고, X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고, X<sup>3</sup>는 각각 독립적으로 N, S, G 또는 Y가 되고, X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 K, Q 또는 T가 되고, X<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되고, X<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 I, T 또는 M이 되고, X<sup>7</sup>는 각각 독립적으로 H, R, P, S 또는 N이 되고, X<sup>8</sup>는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되고, X<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 P 또는 L이 되고, X<sup>10</sup>는 각각 독립적으로 R 또는 Q가 되고, X<sup>11</sup>는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되고, X<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 F 또는 W가 되고, X<sup>13</sup>는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되고, X<sup>14</sup>는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고, X<sup>15</sup>는 각각 독립적으로 D, Q, A 또는 R이 되고, X<sup>16</sup>는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고, X<sup>17</sup>는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고, X<sup>18</sup>는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되고, X<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되고, X<sup>20</sup>는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 68.**

제 46 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 69.**

제 46 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 70.**

제 46 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 71.**

제 46 항에 있어서 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 72.**

제 46 항에 있어서 패밀리에 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 73.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리에 있어서,

$-N-N-X^4-R-X^5-X^6-V-X^7-I-G-P-G-X^8-X^9-F-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-I-X^{15}-G-X^{16}-I-R-$ , 이때,  $X^4-X^{16}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 74.**

제 73 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 펩티드 라이브러리.

**청구항 75.**

제 74 항에 있어서, HIV 서브타입 A의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 76.**

제 73 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,

$X^1-C-X^2-R-P-X^3-N-N-X^4-R-X^5-X^6-V-X^7-I-G-P-G-X^8-X^9-F-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-I-X^{15}-G-X^{16}-I-R-X^{17}-A-X^{18}-C-X^{19}$ 며, 이때  $X^1-X^{19}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 77.**

제 76 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 D가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 78.**

제 76 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 79.**

제 76 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, G 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 80.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 K 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 81.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 K, T 또는 Q이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 82.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 S, G, R 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 83.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 R 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 84.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 85.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 86.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 87.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 88.**

제 76 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서 X<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 T, R, A 또는 잔기가 없는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 89.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>13</sup>는 각각 독립적으로 G, D 또는 잔기가 없는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 90.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>14</sup>는 각각 독립적으로 D, A, N, R 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 91.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>15</sup>는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 92.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>16</sup>는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 93.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>17</sup>는 각각 독립적으로 Q, K 또는 E가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 94.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>18</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 95.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 of 각 펩티드에서 X<sup>19</sup>는 각각 독립적으로 N, T 또는 E가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 96.**

제 76 항에 있어서, 패밀리 펩티드에는 X<sup>1</sup>는 각각 독립적으로 N, T 또는 D가 되고, X<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고, X<sup>3</sup>는 각각 독립적으로 N, G 또는 S가 되고, X<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 K 또는 T가 되고, X<sup>5</sup>는 각각 독립적으로 K, T 또는 Q이 되고, X<sup>6</sup>는 각각 독립적으로 S, G, R 또는 N이 되고, X<sup>7</sup>는 각각 독립적으로 R 또는 H가 되고, X<sup>8</sup>는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되고, X<sup>9</sup>는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되고, X<sup>10</sup>는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되고, X<sup>11</sup>는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고, X<sup>12</sup>는 각각 독립적으로 T, R, A 또는 잔기가 없으며, X<sup>13</sup>는 각각 독립적으로 G, D 또는 잔기

가 없으며,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 D, A, N, R 또는 V가 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 Q, K 또는 E가 되고,  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되고,  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 E가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 97.**

제 76 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 98.**

제 76 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 99.**

제 76 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 100.**

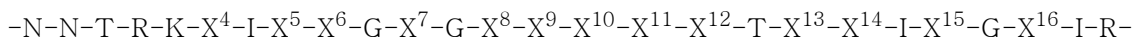
제 76 항에 있어서, 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 101.**

제 76 항에 있어서, 패밀리에 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 102.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서



이때,  $X^4-X^{16}$ 은 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 103.**

제 102 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 펩티드 라이브러리.

**청구항 104.**

제 103 항에 있어서, HIV 서브타입 B의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 105.**

제 102 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,

$X^1-C-X^2-R-P-X^3-N-N-T-R-K-X^4-I-X^5-X^6-G-X^7-G-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-T-X^{13}-X^{14}-I-X^{15}-G-X^{16}-I-R-X^{17}-A-X^{18}-C-X^{19}$  이때  $X^1-X^{19}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 106.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 107.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 108.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, S 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 109.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 110.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 H, P, N, T 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 111.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 112.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 P, L 또는 W가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 113.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 R, Q, G 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 114.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 A, V 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 115.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 F, W 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 116.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 117.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 118.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 G, E 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 119.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 E, Q, R 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 120.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 121.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 122.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 123.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 124.**

제 105 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 125.**

제 105 항에 있어서, 패밀리 펩티드에는  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 H가 되고,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고,  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, S 또는 G가 되고,  $X^4$ 는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되고,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 H, P, N, T 또는 Y가 되고,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되고,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 P, L 또는 W가 되고,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 R, Q, G 또는 S가 되고,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 A, V 또는 T가 되고,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 F, W 또는 V가 되고,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 Y, F 또는 H가 되고,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되고,  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 G, E 또는 R이 되고,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 E, Q, R 또는 G가 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되고,  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되고,  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 126.**

제 105 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 127.**

제 105 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 128.**

제 105 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 129.**

제 105 항에 있어서, 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 130.**

제 105 항에 있어서, 패밀리에 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 131.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서

-N-N-T-R- $X^4$ - $X^5$ - $X^6$ - $X^7$ -I-G-P-G-Q- $X^8$ -F- $X^9$ - $X^{10}$ -T- $X^{11}$ - $X^{12}$ -I- $X^{13}$ -G- $X^{14}$ -I-R-

이때,  $X^4$ - $X^{14}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 132.**

제 131 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 133.**

제 132 항에 있어서, HIV 서브타입 C의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 134.**

제 131 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,

$X^1-C-X^2-R-P-X^3-N-N-T-R-X^4-X^5-X^6-X^7-I-G-P-G-Q-X^8-F-X^9-X^{10}-T-X^{11}-X^{12}-I-X^{13}-G-X^{14}-I-R-X^{15}-A-X^{16}-C-X^{17}$ , 이때  $X^1-X^{17}$  길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 135.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 V, N, E, T, M 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 136.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T, I 또는 A가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 137.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, G, S 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 138.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 K, E 또는 Q가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 139.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 S 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 140.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 141.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 R 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 142.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 T, A 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 143.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 F가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 144.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 145.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 G, N, D, K 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 146.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 D, G, N, S 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 147.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 148.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 149.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 Q, K, E, L 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 150.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 H, Y 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 151.**

제 134 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 N, T, I, D 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 152.**

제 134 항에 있어서, 패밀리 펩티드에는  $X^1$ 는 각각 독립적으로 V, N, E, T, M 또는 R이 되고,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T, I 또는 A가 되고,  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N, G, S 또는 H가 되고,  $X^4$ 는 각각 독립적으로 K, E 또는 Q가 되고,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 S 또는 G가 되고,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 I 또는 M이 되고,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 R 또는 G가 되고,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 T, A 또는 V가 되고,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 F가 되고,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 G, N, D, K 또는 T가 되고,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 D, G, N, S 또는 I가 되고,  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 Q, K, E, L 또는 H가 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 H, Y 또는 N이 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 N, T, I, D 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 153.**

제 134 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 154.**

제 134 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 155.**

제 134 항에 있어서, 패밀리에는 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 156.**

제 134 항에 있어서, 패밀리에는 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 157.**

제 134 항에 있어서, 패밀리에는 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 158.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서

$-R-P-X^3-X^4-X^5-X^6-R-X^7-X^8-X^9-X^{10}-I-G-X^{11}-G-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-T-X^{17}-E-X^{18}-G-X^{19}-I-$ 이고, 이때  $X^3-X^{19}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 159.**

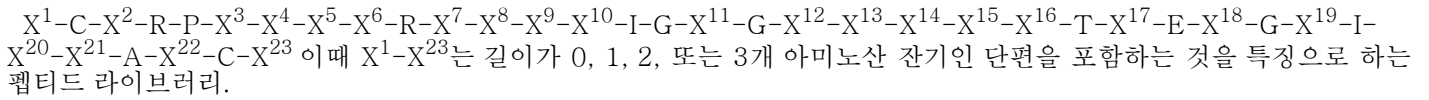
제 158 항에 있어서 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 펩티드 라이브러리.

**청구항 160.**

제 159 항에 있어서, HIV 서브타입 D의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 161.**

제 158 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,



**청구항 162.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 163.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 164.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 165.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 N 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 166.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 N 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 167.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 T, I 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 168.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 169.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 S, R 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 170.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 171.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 H, P, S 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 172.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 P, L, S 또는 Q가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 173.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 174.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 175.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 L 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 176.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 F가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 177.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 178.**

제 161 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 179.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 I, T 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 180.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 181.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{20}$ 는 각각 독립적으로 R 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 182.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{21}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 183.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{22}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 184.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{23}$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 185.**

제 161 항에 있어서, 패밀리 펩티드에는  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되고,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고,  $X^3$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 N이 되고,  $X^4$ 는 각각 독립적으로 N 또는 K가 되고,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 N 또는 K가 되고,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 T, I 또는 K가 되고,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되고,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 S, R 또는 G가 되고,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 H, P, S 또는 R이 되고,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 P, L, S 또는 Q가 되고,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 R이 되고,  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 L 또는 Y가 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 F가 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 K가 되고,  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 I, T 또는 K가 되고,  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{20}$ 는 각각 독립적으로 R 또는 G가 되고,  $X^{21}$ 는 각각 독립적으로 Q 또는 K가 되고,  $X^{22}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되고,  $X^{23}$ 는 각각 독립적으로 N, T 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 186.**

제 161 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 187.**

제 161 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 188.**

제 161 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 189.**

제 161 항에 있어서, 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 190.**

제 161 항에 있어서, 패밀리에 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 191.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서

$-N-N-X^3-R-K-X^4-I-X^5-L-G-P-G-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-I-X^{14}-G-X^{15}-I-R$ 이고, 이때  $X^3-X^{15}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 192.**

제 191 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 193.**

제 192 항에 있어서, HIV 서브타입 F의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 194.**

제 191 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,

$X^1-C-T-R-P-X^2-N-N-X^3-R-K-X^4-I-X^5-L-G-P-G-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-I-X^{14}-G-X^{15}-I-R-X^{16}-A-X^{17}-C-X^{18}$

이때  $X^1-X^{18}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 195.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 196.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 N 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 197.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 198.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 199.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 H, R, Q, P, Y 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 200.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 Q, R 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 201.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 A, V 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 202.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 F 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 203.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Y, H 또는 F가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 204.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 205.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

#### 청구항 206.

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 G, D 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 207.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 D, A 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 208.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 209.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 210.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 K 또는 Q가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 211.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 212.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 N, I, D 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 213.**

제 194 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N 또는 T가 되고,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 N 또는 S가 되고,  $X^3$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고,  $X^4$ 는 각각 독립적으로 S, G 또는 R이 되고,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 H, R, Q, P, Y 또는 S가 되고,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 Q, R 또는 H가 되고,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 A, V 또는 T가 되고,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 F 또는 I가 되고,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Y, H 또는 F가 되고,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 T 또는 A가 되고,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 G, D 또는 S가 되고,  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 D, A 또는 N이 되고,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 K 또는 Q가 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 H 또는 Y가 되고,  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 N, I, D 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 214.**

제 194 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 215.**

제 194 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 216.**

제 194 항에 있어서, 패밀리에 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 217.**

제 194 항에 있어서, 패밀리에 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 218.**

제 194 항에 있어서, 패밀리에 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 219.**

다음의 단편을 포함하는 펩티드 패밀리로 구성된 펩티드 라이브러리에 있어서

$-N-N-T-R-K-S-X^4-X^5-X^6-G-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-T-X^{14}-I-X^{15}-G-X^{16}-I-R-$ 이고, 이때  $X^4-X^{16}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 220.**

제 219 항에 있어서, 패밀리는 HIV gp120의 V3 부분에 유사 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 221.**

제 220 항에 있어서, HIV 서브타입 G의 HIV gp120의 V3 부분에 항원 유사성을 가지는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 222.**

제 219 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 다음의 식으로 구성되며,

$X^1-C-X^2-R-P-X^3-N-N-T-R-K-S-X^4-X^5-X^6-G-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-T-X^{14}-I-X^{15}-G-X^{16}-I-R-X^{17}-A-X^{18}-C-X^{19}$

이때  $X^1-X^{19}$ 는 길이가 0, 1, 2, 또는 3개 아미노산 잔기인 단편을 포함하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 223.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, I, T, M 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 224.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 225.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 226.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^4$ 는 각각 독립적으로 I 또는 K가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 227.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^5$ 는 각각 독립적으로 T, R, H, P 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 228.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^6$ 는 각각 독립적으로 F 또는 I가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 229.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^7$ 는 각각 독립적으로 P, T 또는 L이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 230.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^8$ 는 각각 독립적으로 G 또는 R이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 231.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Q, R, H 또는 G가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 232.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 233.**

제 222 항에 있어서, 패밀리 각 펩티드에서  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 F, I 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 234.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 H가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 235.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 236.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 G, D 또는 S가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 237.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 238.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 239.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 Q, L, K 또는 P가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 240.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 H, Y 또는 F가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 241.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 N, K 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 242.**

제 222 항에 있어서, 패밀리의 각 펩티드에서  $X^1$ 는 각각 독립적으로 N, I, T, M 또는 R이 되고,  $X^2$ 는 각각 독립적으로 T 또는 I가 되고,  $X^3$ 는 각각 독립적으로 N 또는 S가 되고,  $X^4$ 는 각각 독립적으로 I 또는 K가 되고,  $X^5$ 는 각각 독립적으로 T, R, H, P 또는 N이 되고,  $X^6$ 는 각각 독립적으로 F 또는 I가 되고,  $X^7$ 는 각각 독립적으로 P, T 또는 L이 되고,  $X^8$ 는 각각 독립적으로 G 또는 R이 되고,  $X^9$ 는 각각 독립적으로 Q, R, H 또는 G가 되고,  $X^{10}$ 는 각각 독립적으로 A, T 또는 V가 되고,  $X^{11}$ 는 각각 독립적으로 F, I 또는 S가 되고,  $X^{12}$ 는 각각 독립적으로 Y 또는 H가 되고,  $X^{13}$ 는 각각 독립적으로 A 또는 T가 되고,  $X^{14}$ 는 각각 독립적으로 G, D 또는 S가 되고,  $X^{15}$ 는 각각 독립적으로 I 또는 T가 되고,  $X^{16}$ 는 각각 독립적으로 D 또는 N이 되고,  $X^{17}$ 는 각각 독립적으로 Q, L, K 또는 P가 되고,  $X^{18}$ 는 각각 독립적으로 H, Y 또는 F가 되고,  $X^{19}$ 는 각각 독립적으로 N, K 또는 T가 되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 243.**

제 222 항에 있어서, 펩티드 패밀리중 적어도 두 개 멤버가 서로 혼합된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 244.**

제 222 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 서열에 대해 서로 분리된 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 245.**

제 222 항에 있어서, 패밀리에는 150개 이상의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 246.**

제 222 항에 있어서, 패밀리에는 100,000개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 247.**

제 222 항에 있어서, 패밀리에는 500개 미만의 상호 독특한 펩티드 서열이 포함되고, 이 서열은 전체 서열 다변성을 대표하는 것을 특징으로 하는 펩티드 라이브러리.

**청구항 248.**

개체에서 면역 반응을 유도하는 방법에 있어서, 개체에 병인균의 병인성 단백질의 가변 부분 아미노산 서열에 유사한 항원성을 가지는 아미노산 서열로 된 항원 펩티드 패밀리를 포함하는 조성물을 투여하는 것으로 구성된 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 249.**

제 248 항에 있어서, 항원 유사성은 항원 유사 매트릭스를 이용하여 결정하는 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 250.**

제 248 항에 있어서, 조성물을 병인균에 감염되기 전에 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 251.**

제 250 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 병인균 단백질의 서브타입 아미노산 서열에 항원 유사성을 가지는 아미노산 서열로 구성된 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 252.**

제 250 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리는 병인균 단백질의 한 개 이상의 서브타입의 아미노산 서열에 항원 유사성을 가지는 아미노산 서열로 구성된 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 253.**

제 248 항에 있어서, 조성물은 병인균에 감염된 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 254.**

제 253 항에 있어서, 개체는 병인균의 서브타입에 감염된 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 255.**

제 254 항에 있어서, 항원 펩티드 패밀리에 는 개체가 감염된 서브타입에서 얻은 아미노산 서열에 유사한 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 면역 반응 유도 방법.

**청구항 256.**

펩티드 서열 패밀리를 기획하는 방법에 있어서,

병인균 단백질 부분에 다수 가변 부분을 배치시키고;

가변 부분을 포함하는 병인균 단백질의 펩티드 서열을 선택하고;

병인균 단백질의 가변 위치에서 자연 발생하는 아미노산 잔기에 항원 유사성에 근거하여 펩티드의 가변 부위에 한 개 이상의 치환 아미노산 잔기를 선택하고;

펩티드 서열 패밀리를 형성하는 단계로 구성된 것을 특징으로 하는 펩티드 서열 패밀리를 기획하는 방법.

**청구항 257.**

제 256 항에 있어서, 선별단계에는 항원 유사성 매트릭스를 이용하여 항원 유사성을 결정하는 단계가 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 258.**

제 256 항에 있어서, 항원 펩티드 서열 패밀리에 각 치환 아미노산 잔기에 빈도를 정하는 단계가 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 259.**

제 258 항에 있어서, 할당 단계에는 변이가 자연 발생성인 빈도도 고려하는 것이 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 260.**

제 256 항에 있어서, 패밀리 펩티드와 사람 단백질 부분간에 항원 유사성을 결정하는 단계가 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 261.**

제 260 항에 있어서, 패밀리 펩티드와 사람 단백질 부분사이에 결정된 항원 유사성이 미리 측정된 기준이상인 경우에 패밀리를 준비하기 전에 항원 펩티드 패밀리로부터 펩티드를 제거하는 단계가 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 262.**

제 256 항에 있어서, 펩티드 패밀리에 는 병인균 단백질의 일부 자연 발생 서열에 유사한 항원성을 가지는 멤버들이 포함되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 263.**

제 256 항에 있어서, 펩티드 패밀리에 병인균 단백질의 일부 비-자연 발생 서열에 유사한 항원성을 가지는 멤버들이 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 264.**

제 256 항에 있어서, 패밀리 펩티드 서열을 확인하는 단계가 추가 포함되고, 확인된 펩티드 서열은 전체 패밀리의 서열 다양성을 대표하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 265.**

제 264 항에 있어서, 500개 미만의 서열이 확인된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 266.**

제 264 항에 있어서, 확인하는 단계에는 패밀리의 펩티드 서열간에 거리를 계산하는 단계가 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 267.**

제 266 항에 있어서, 거리 계산시에 항원 유사성 매트릭스를 이용하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 268.**

제 256 항에 있어서, 병인균 단백질 서브타입에 항원 유사성을 가지는 패밀리의 펩티드 서열을 확인하는 단계가 추가 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 269.**

제 256 항에 있어서, 병인균 단백질에는 초가변 부분이 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 270.**

제 256 항에 있어서, 병인균은 바이러스인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 271.**

제 270 항에 있어서, 바이러스는 HIV인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 272.**

제 271 항에 있어서, 병인균 단백질은 gp120인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 273.**

제 272 항에 있어서, 부분은 V1, V2, V3, V4, V5 부분에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 274.**

감염을 진단하는 방법에 있어서, 샘플을 병인균 단백질의 가변 부분의 아미노산 서열에 항원 유사성을 가지는 아미노산 서열로 된 펩티드 패밀리와 접촉시키고, 패밀리의 각 펩티드는 패밀리의 다른 펩티드에 대해 가변적인 적어도 한 개 아미노산 위치를 가지는 것을 특징으로 하는 진단 방법.

**청구항 275.**

제 274 항에 있어서, 항원 유사성은 항원 유사성 매트릭스를 이용하여 측정하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 276.**

제 274 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 병인균 서브타입에 유사한 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 277.**

제 274 항에 있어서, 펩티드 패밀리는 한 개이상의 병인균 서브타입에 유사한 항원성을 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 278.**

제 274 항에 있어서, 접촉시키기 전에 기질상에 펩티드 패밀리를 고정시키는 단계가 추가 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 279.**

제 274 항에 있어서, 펩티드 패밀리에 특이적으로 결합하는 항체가 샘플에 포함되어 있는 지를 확인하는 단계가 추가 포함된 것을 특징으로 하는 방법.

**요약**

항원 펩티드 라이브러리를 기획하는 방법은 가변성 병인균의 단백질 서열 그룹에서 자연 발생 및 잠재적인 가변성을 설명한다. 펩티드 라이브러리는 병인균 가변성 범위에 대해 면역 반응을 유도할 수 있다.