



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0173731
(43) 공개일자 2023년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 7/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7042534(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년01월30일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7021910
원출원일자(국제) 2018년01월30일
심사청구일자 2021년01월19일
(85) 번역문제출일자 2023년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/015985
(87) 국제공개번호 WO 2018/140956
국제공개일자 2018년08월02일
(30) 우선권주장
62/452,187 2017년01월30일 미국(US)

(71) 출원인
알렉시온 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 02210 매사추세츠주 보스턴 시포트 블러바드 121
(72) 발명자
셰리단, 더글라스 엘.
미국 06405 코네티컷주 브랜포드 펜웨이 로드 33
탐부리니, 폴 피.
미국 06037 코네티컷주 켄싱턴 데본셔 웨이 80
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

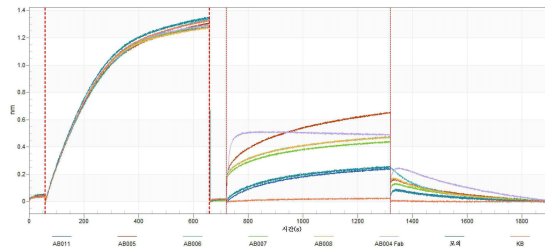
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 1가 항-프로페르딘 항체 및 항체 단편

(57) 요약

본원에서는 인간 프로페르딘에 결합하는 단리된 1가 항체 또는 그의 항체 단편을 기술한다. 상기 항체는 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환 치료 방법에서 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/22 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/569 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)
C07K 2319/21 (2013.01)

(72) 발명자

맥, 타네이사 앤-타나라

미국 06424 코네티컷주 이스트 햄프턴 제이콥슨 팜
로드 23

비그틀리, 월터 씨.

미국 06419 코네티컷주 킬링워스 카우 펜 힐 로드
20

명세서

청구범위

청구항 1

인간 프로페르딘에 특이적으로 결합하는 VHH 도메인을 포함하는 제1 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서, 제2 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 연결된 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 3

제2항에 있어서, 제2 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 인간화된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항에 있어서, 링커에 의해 제2 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 연결된 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, 링커가 폴리-글리신 링커인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 6

제5항에 있어서, 폴리-글리신 링커가 GGGGD (서열식별번호: 63), GGGGS (서열식별번호: 1), GGGGA (서열식별번호: 100), 또는 GGGGE (서열식별번호: 64) 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, 폴리-글리신 링커가 GGGGE (서열식별번호: 64) 서열을 포함하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 8

제2항에 있어서, 제2 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 알부민에 특이적으로 결합하는 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 9

제2항에 있어서, 제2 1가 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 인간 프로페르딘에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 N-말단에 연결된 것인 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항에 있어서, 인간 프로페르딘의 활성을 억제시키는 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

청구항 11

제1항의 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 유효량을 포함하는, 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 질환이 자가면역 혈전성 혈소판감소 자반증 (TTP), 용혈성 요독 증후군 (HUS), 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS), 또는 발작성 야간 헤모글로빈뇨 (PNH)인 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 대체 보체 경로 막 공격 복합체 어셈블리를 억제시키는데 사용되는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 대체 보체 경로 의존성 용혈을 억제시키는데 사용되는 제약 조성물.

발명의 설명**기술 분야****배경 기술**

[0001]

보체 시스템은 면역 복합체 제거에서 및 감염원, 외래 항원, 바이러스 감염된 세포 및 종양 세포에 대한 면역 반응에서 중요한 역할을 한다. 보체 활성화는 주로 3개 경로: 고전적 경로, 렉틴 경로 및 대체 경로에 의해 발생한다. 대체 보체 경로의 비제어된 활성화 또는 불충분한 조절은 전신 염증, 세포 손상 및 조직 손상을 유도할 수 있다. 대체 보체 경로는 그 수가 점점 증가하고 있는 다양한 질환의 발병기전과 연루되어 왔다. 프로페르딘은 C3 및 C5 컨버타제 복합체 (C3bBb 및 C3bnBb)에 결합하고, 그를 안정화시킴으로써 대체 보체 경로 활성화를 양성으로 조절한다. 프로페르딘 활성화의 억제 또는 조절은 대체 보체 경로 탈조절과 연관된 질환의 증상을 완화시키고, 상기 질환의 진행을 저속화시키는 데 중요한 치료 전략법이다. 프로페르딘 활성을 효과적으로 조절하는 것에 대한 충족되지 않은 요구가 계속해서 이어지고 있다.

발명의 내용

[0002]

본원에서는 프로페르딘에 특이적으로 또는 실질적으로 특이적으로 결합하고, 대체 보체 경로 활성화를 선택적으로 차단하는 단리된 1가 항체 및 그의 항체 단편을 기술한다. 프로페르딘의 기능적 활성을 억제시킴으로써, 본원에 기술된 1가 항체는 막 공격 복합체의 대체 보체 경로-유도 어셈블리를 억제시킨다. 추가로, 1가 항체와 단일 프로페르딘 분자의 선택적 결합은 응집으로부터 생성되는 바람직하지 못한 면역 복합체를 감소시킬 수 있다. 따라서, 결과적으로는, 단일 프로페르딘 단량체 또는 다량체의 선택적 표적화가 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 앓는 환자에 대한 임상적 이익을 개선시킬 수 있다.

[0003]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 인간 프로페르딘에 결합하는, 단리된 1가 항체 또는 그의 항체 단편에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 카멜리드 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 단일 도메인 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 인간 프로페르딘의 TSR0 및/또는 TSR1에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 아미노산 서열 LCQPCRSRWSLWSTWAPCSVTCSEGSQRLRYRRCVGNQ (서열식별번호(SEQ ID NO): 8) 내의 에피토프에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 50 nM 미만의 친화도로 마우스 프로페르딘에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 a) 아미노산 서열 GRIFEVNMA (서열식별번호: 9)를 포함하는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 RVGTTX₁YADSVKG (서열식별번호: 10) (여기서, X₁은 극성 또는 비극성 아미노산이다)를 포함하는 CDR-H2; 및 c) 아미노산 서열 LQYX₂RYGGAAY (서열식별번호: 11) (여기서, X₂는 극성 아미노산이다)를 포함하는 CDR-H3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR 또는 3개의 CDR 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H2는 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 12)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYDRYGGAAY (서열식별번호: 12)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H2는 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 15)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYSRYGGAAY (서열식별번호: 14)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYDRYGGAAY (서열식별번호: 13)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYDRYGGAAY (서열식별번호: 13)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYSRYGGAAY (서열식별번호: 14)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 하기 서열: a) 아미노산 서열 GRISSIIHMA (서열식별번호: 16)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 12)를 가지는 CDR-H2; 및 c) LQYKHHGADY (서열식별번호: 17)를 가지는 CDR-H3을 포함하는 3개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GYIFTNPIH (서열식별번호: 18)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 FIDPGGGYDEPDERFRD (서열식별번호: 19)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 RGGGYLDY (서열식별번호: 20)를 가지는 CDR-H3; d) 아미노산 서열

RASQDISFFLN (서열식별번호: 21)을 포함하는 CDR-L1; e) 아미노산 서열 YTSRYHS (서열식별번호: 22)를 가지는 CDR-L2; 및 f) 아미노산 서열 QHGNTLPWT (서열식별번호: 23)를 가지는 CDR-L3을 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GFSLTYYGVH (서열식별번호: 24)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 VIWSGGDTYNASFIS (서열식별번호: 25)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 NKDYTYNYDFITMDY (서열식별번호: 26)를 가지는 CDR-H3; d) 아미노산 서열 KSSQSVLYSSNQKNFLA (서열식별번호: 27)를 가지는 CDR-L1; e) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 28)를 가지는 CDR-L2; 및 f) 아미노산 서열 HQYLSSYT (서열식별번호: 29)를 가지는 CDR-L3을 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GYTFIDYWIE (서열식별번호: 30)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 EIFPGSGTINHNEKFKD (서열식별번호: 31)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 EGLDY (서열식별번호: 32)를 가지는 CDR-H3; d) 아미노산 서열 SASSSVSYIY (서열식별번호: 33)를 가지는 CDR-L1; e) 아미노산 서열 DTSTLAS (서열식별번호: 34)를 가지는 CDR-L2; 및 f) 아미노산 서열 QQWSRNPFT (서열식별번호: 35)를 가지는 CDR-L3을 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GFSLTYSYGVH (서열식별번호: 36)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 VIWSGGSTDYNAAFIS (서열식별번호: 37)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 NKDFYSNYDYITMDY (서열식별번호: 38)를 가지는 CDR-H3; d) 아미노산 서열 KSSQSVLYSSNQKNFLA (서열식별번호: 27)를 가지는 CDR-L1; e) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 28)를 가지는 CDR-L2; 및 f) 아미노산 서열 HQYLSSYT (서열식별번호: 29)를 가지는 CDR-L3을 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GYTXAYGIN (서열식별번호: 39)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 YIYIGNGYTDYNEKFKG (서열식별번호: 40)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 SGWDEDYAMDF (서열식별번호: 41)를 가지는 CDR-H3; d) 아미노산 서열 RASENIYSYLA (서열식별번호: 42)를 가지는 CDR-L1; e) 아미노산 서열 HAKTLAE (서열식별번호: 43)를 가지는 CDR-L2; 및 f) 아미노산 서열 QHHYGPPT (서열식별번호: 44)를 가지는 CDR-L3을 포함하는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 인간 프로페르딘의 활성을 억제시킨다.

[0004] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법에서의, 또는 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환 치료용 의약 제조에서의, 인간 프로페르딘에 결합하는 단리된 1가 항체 또는 그의 항체 단편의 용도에 관한 것이다.

[0005] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 인간 프로페르딘에 결합하는, 단리된 1가 항체 또는 그의 항체 단편인 유효량의 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환은 자가면역 혈전성 혈소판감소 자반증 (TTP), 용혈성 요독 증후군 (HUS), 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS), 발작성 야간 헤모글로빈뇨 (PNH), IgA 신증 (버거씨병), 천식 (예컨대, 중증 천식), C3 사구체병증 (C3G), 고세병, 화농성 한선염, 베체트병, 중화상, 조기 패혈증, 피부근염, 폐렴구균성 수막염, 알츠하이머병, 암 전이, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐손상 (ACI), 수혈 관련 폐 손상 (TRALI), 혈액 투석 유도성 혈전증, 후천성 수포성 표피 박리증 (EBA), 포도막염, 파킨슨병, 원발성 담도 폐쇄증, 항중성구 세포질 항체 (ANCA) 혈관염, 망막 변성, 광범위 혈전성 미세혈관증 (TMA), 광범위 TMA (APS), 조혈 줄기 세포 요법 (HSCT) TMA, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 전자간증, 용혈, 간 효소 상승, 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군, 다발성 경화증, 항인지질 증후군 (APS), 재발성 다발성 연골염, 허혈 손상, 뇌졸중, 이식편대숙주병 (GvHD), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기증, 아테롬성 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 출혈성 쇼크, 류머티스성 관절염, 투석 (심혈관 위험), 심혈관 질환, 태반 말라리아, 항인지질 증후군 (APS) 임신 소실, 막성증식성 (MP) 사구체신염, 막성 신염, 뇌염, 뇌 손상, N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 항체 뇌염, 말라리아 용혈 발증, 복부 대동맥류 (AAA), 또는 흉복부 대동맥류 (TAA)이다.

[0006] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 대체 보체 경로 막 공격 복합체 어셈블리를 억제시키는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량의 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 대체 보체 경로 의존성 용혈을 억제시킨다.

[0007] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0008] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTKYDYDWGQGLTVTSVSSGGGGSGGGSGGGGSLVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDKAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKKGADYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 45)를 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0010] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTKYDYDWGQGLTVTSVSSGGGGSGGGSGGGGSLVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDKAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKKGADYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 45)를 포함한다.

APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 46)를 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0012] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRF
TISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 47)를 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0014] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRF
TISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 48)를 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0016] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWVRQAPGKQRELVSEISRVGTTVYADSVKGR
FTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 49)를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0018] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTTVYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 50)를 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0020] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTTVYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 51)를 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0022] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVA
APKTQYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGGGGGGGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWVRQAPGKQRELVSEISRVGTTVYADSVKGRF
TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 52)를 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0024] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQTVSSRKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGK (서열식별번호: 53)를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 C1q 결합 도메인이 없는, hG1에 연결된 LVP058 항-프로페르딘 1가 항체 VHH이고, 서열:

[0026] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQTVSSPKSCDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열식별번호: 54)를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 (G4S)₃ 링커에 의해 항-알부민 V_{HH}에 연결된 LVP058 항-프로페르딘 1가 항체 V_{HH}이고, 서열:

[0028] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTI
SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVAAPKTQYDYDYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 55)를 포함한다.

- [0029] 정의
- [0030] 본원에서 사용되는 바, "1가 항체 또는 그의 항체 단편"이라는 용어는 항원, 예컨대, 단일 프로페르딘 분자에 대한 단일 결합 도메인, 예컨대, V_H 또는 V_{HH} 를 포함하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 지칭한다. 한 실시양태에서, 결합된 항원 분자는 프로페르딘 단량체로 이루어진 다량체, 예컨대, 삼량체 또는 고차 다량체의 일부 분이다. 1가 항체 또는 그의 항체 단편을 비롯한, 항체는 일반적으로 특정 항원에 고도의 특이성으로 결합한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 바, "단일 도메인 항체"라는 용어는 항원 결합 부위가 단일 면역글로불린 도메인 상에 존재하고, 그에 의해 형성되는 것인 분자를 정의한다. 일반적으로, 면역글로불린 단일 가변 도메인의 항원 결합 부위는 3개 이하의 CDR에 의해 형성된다. 단일 가변 도메인은, 단일 항원 결합 단위 (즉, 본질적으로 단일 가변 도메인인 기능성 항원 결합 단위, 따라서, 단일 항원 결합 도메인은 기능성 항원 결합 단위를 형성하기 위해 또 다른 가변 도메인과 상호작용할 필요가 없다)를 형성할 수 있는 한, 예를 들어, 경쇄 가변 도메인 서열 (V_L 서열) 또는 그의 적합한 단편; 또는 중쇄 가변 도메인 서열 (예컨대, V_H 서열 또는 V_{HH} 서열) 또는 그의 적합한 단편을 포함할 수 있다.
- [0032] 본원에서 사용되는 바, "카멜리드 항체"라는 용어는 카멜리드 종, 예를 들어, 낙타, 단봉 낙타, 라마, 알파카 또는 파나코로부터 유래된 항체를 지칭한다. 카멜리드 항체는, 경쇄가 결합되어 있고, 따라서, 완전하고, 다양한 항원 결합능을 가지는 중쇄만을 포함한다는 점에서 대부분의 다른 포유동물의 항체와 상이하다 (Hamers-Casterman, C. *et al.*, *Nature*, 363:446-8, 1993).
- [0033] 본원에서 사용되는 바, " V_{HH} "라는 용어는 경쇄가 결합된 단일 중쇄 가변 도메인 항체를 지칭한다. V_{HH} 쇄는 예를 들어, 카멜리다에(*Camelidae*) 또는 연골 어류에서 발견될 수 있는, 천연적으로 경쇄가 결합되어 있는 유형의 것일 수 있거나, 또는 적당하게 구축될 수 있는 합성 및 비면역화된 V_{HH} 일 수 있다. 각 중쇄는 V-, D- 및 J-엑손에 의해 코딩되는 가변 영역을 포함한다. V_{HH} 는 천연 V_{HH} 항체, 예컨대, 카멜리드 항체, 또는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 재조합 단백질일 수 있다.
- [0034] 본원에서 사용되는 바, "단리된 항체"라는 용어는 상이한 항원 특이성을 가지는 다른 항체는 실질적으로 없는 항체를 지칭한다. (예컨대, 프로페르딘에 결합하는 단리된 항체에는 실질적으로 오염물질, 예컨대, 프로페르딘에 결합하지 않는 항체는 없다). 추가로, "단리된" 항체는 그의 천연 환경의 성분으로부터 확인되고, 분리되고/거나, 회수된 것이다. 그의 천연 환경의 오염물질 성분은 항체의 진단적 또는 치료적 용도를 방해할 수 있는 물질이며, 이는 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다.
- [0035] 본원에서 사용되는 바, 항체 또는 그의 단편, 폴리펩티드, 또는 펩티도미메틱의 "특이적 결합"이라는 용어는 표적 분자가 아닌 분자에의 결합과는 측정가능하게 차이를 보이는 표적 분자에의 결합이다. 본원에서 사용되는 바, 특이적 결합이란, 배경 ("비-특이적") 결합 대비 특정 항원에서의 결합에 대하여 95% 초과와 선호도를 가지는 것을 지칭한다. "실질적으로 특이적" 결합이란, 배경 대비 특정 항원에서의 결합에 대하여 약 80% 초과와 선호도를 가지는 것을 지칭한다. 결합은 웨스턴 블롯, 면역블롯, 효소 결합 면역흡착 검정법 ("ELISA"), 방사성면역 검정법 ("RIA"), 면역침강, 표면 플라즈몬 공명, 생체층 간섭법, 화학발광, 형광 편광, 인광, 면역조직화학 분석, 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 비행 시간 ("MALDI-TOF") 질량 분석법, 미세포분석법, 마이크로어레이, 현미경법, 형광 활성화 세포 분류 ("FACS") 및 유세포분석법을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0036] 본원에서 사용되는 바, "인간 프로페르딘"이라는 용어는 말단절단된 도메인인, N-말단 도메인, TSRO과 함께 7개의 트롬보스폰딘 타입 I 반복부 (TSR)를 가지는, 혈장에서 발견되는 469 아미노산 가용성 당단백질을 지칭한다. 53 kDa 단백질인 인간 프로페르딘은 단일 펩티드 (아미노산 1-28), 및 하기와 같이, 각각 약 60개씩의 아미노산인 6개의 비-동일 TSR 반복부를 포함한다: 아미노산 80-134 (TSR1), 아미노산 139-191 (TSR2), 아미노산 196-255 (TSR3), 아미노산 260-313 (TSR4), 아미노산 318-377 (TSR5), 및 아미노산 382-462 (TSR6). 프로페르딘은 막대형 단량체의 시클릭 이량체, 삼량체, 및 사량체로의 올리고머화에 의해 형성된다. 인간 프로페르딘의 아미노산 서열은 하기 수탁 번호하에 진뱅크(GenBank) 데이터베이스에서 살펴볼 수 있다: 인간 프로페르딘의 경우, 예컨대, 진뱅크 수탁 번호 AAA36489, NP-002612, AAH15756, AAP43692, S29126 및 CAA40914를 참조한다. 프로페르딘은 대체 보체 활성화 캐스케이드의 양성 조절인자이다. 프로페르딘에 대한 공지된 결합 리간드로는 C3b, C3bB 및 C3bBb를 포함한다 (Blatt, A. *et al.*, *Immunol. Rev.*, 274:172-90, 2016).

- [0037] 본원에서 사용되는 바, "마우스 프로페르딘"이라는 용어는 말단절단된 도메인인, N-말단 도메인, TSR0과 함께 7개의 TSR을 가지는, 혈장에서 발견되는 457 아미노산 가용성 당단백질을 지칭한다. 50 kDa 단백질인 마우스 프로페르딘은 단일 펩티드 (아미노산 1-24), 및 하기와 같이, 각각 약 60개씩의 아미노산인 6개의 비-동일 TSR을 포함한다: 아미노산 73-130 (TSR1), 아미노산 132-187 (TSR2), 아미노산 189-251 (TSR3), 아미노산 253-309 (TSR4), 아미노산 311-372 (TSR5), 및 아미노산 374-457 (TSR6). 마우스 프로페르딘은 막대형 단량체의 시클릭 이량체, 삼량체, 및 사량체로의 올리고머화에 의해 형성된다. 마우스 프로페르딘의 아미노산 서열은 예를 들어, 진뱅크 데이터베이스에서 살펴볼 수 있다 (진뱅크 수탁 번호 P11680 및 S05478).
- [0038] 본원에서 사용되는 바, "TSR0 도메인"이라는 용어는 프로페르딘의 TSR1 도메인 앞에 선행하는 프로페르딘의 말단절단된 도메인을 지칭한다. 예를 들어, 인간 프로페르딘의 TSR0 도메인은 아미노산 28-76을 포함한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바, "TSR1 도메인"이라는 용어는 프로페르딘의 TSR0 도메인에 인접한 프로페르딘의 도메인을 지칭한다. 예를 들어, 인간 프로페르딘의 TSR0 도메인은 아미노산 77-134를 포함한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 바, "프로페르딘의 활성화"이라는 용어는 C3/C5 컨버타제를 안정화시키는 결합 상호작용을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 프로페르딘의 생물학적 활성을 지칭한다. 프로페르딘은 대체 경로 C3/C5 컨버타제인 C3b,Bb-에 가장 강력하게 결합할 뿐만 아니라, C3b; C3b,B 및 C3b,Bb에도 결합한다. 한 기능은 C3b,Bb 복합체를 안정화시킴으로써 대체 경로 활성화를 증가시키는 것이다 ([Pangburn, M., *Methods Enzymol.*, 162:639-53, 1988]; [Nolan, K. & Reid, K., *Methods Enzymol.*, 223:35-46, 1993]). 프로페르딘은 인자 B의 P,C3b 복합체와의 결합을 증가시킴으로써 대체 경로 C3 컨버타제의 형성을 증진시킨다. 따라서, 프로페르딘은 보체 활성화의 촉진인자 (양성 조절인자)이다. 프로페르딘은 또한 표적 표면에 결합하고, C3/C5 컨버타제 형성을 개시함으로써 대체 경로의 활성화를 개시하는 데 연루되어 왔다 (Kemper C. & Hourcade, D., *Mol. Immunol.*, 45:4048-56, 2008).
- [0041] 본원에서 사용되는 바, "대체 보체 경로"라는 용어는 3개의 보체 활성화 경로 중 하나를 지칭한다 (그 나머지는 고전적 경로 및 렉틴 경로이다). 비록 IgA Ab 및 특정 IgL쇄 또한 대체 보체 경로를 활성화시킨다고 보고되어 있기는 하지만, 대체 보체 경로는 전형적으로는 박테리아, 기생충, 바이러스 또는 진균에 의해 활성화된다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바, "대체 보체 경로 탈조절"이라는 용어는 대체 보체 경로의, 숙주를 병원체로부터 방어할 수 있고, 면역 복합체 및 손상된 세포를 제거할 수 있는 능력, 및 면역조절을 위한 능력의 임의의 이상을 지칭한다. 대체 보체 경로 탈조절은 유체 상 뿐만 아니라, 세포 표면, 둘 모두에서 발생할 수 있고, 과도한 보체 활성화 또는 불충분한 조절을 유도할 수 있으며, 이 둘 모두 조직 손상을 유발할 수 있다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바, "대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환"이라는 용어는 대체 보체 경로 탈조절에 의해 유발되는 신체 기능, 시스템 또는 기관의 방해, 중단 또는 장애를 지칭한다. 상기 질환은 본원에 기술되는 조성물 또는 제제를 이용하는 치료가 도움이 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 질환은 대체 보체 경로의, 숙주를 병원체로부터 방어할 수 있고, 면역 복합체 및 손상된 세포를 제거할 수 있는 능력, 및 면역조절을 위한 능력의 임의의 이상에 의해 유발된다. 또한 본원에서는 대체 보체 경로의 하나 이상의 성분, 또는 대체 보체 경로에 의해 생성되는 생성물의 탈조절에 의해 직접 또는 간접적으로 매개되는 질환을 포함한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바, "대체 보체 경로 의존성 막 공격 복합체 어셈블리"라는 용어는 대체 보체 경로 활성화의 결과로서 형성되는 말단 복합체를 지칭하고, 보체 성분 C5, C6, C7, C8 및 C9를 포함한다. 막 공격 복합체 (MAC)의 어셈블리는 세포 용해를 유도한다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바, "대체 보체 경로 의존성 용혈"이라는 용어는 적혈구 상의 증가된 대체 보체 경로 의존성 MAC 어셈블리 및/또는 침착에 의해 매개되는 적혈구의 용해를 지칭한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바, "링커"라는 용어는 두 요소, 예컨대, 단백질 도메인 사이의 연결부를 지칭한다. 링커는 공유 결합 또는 스페이서일 수 있다. "결합"이라는 용어는 화학 결합, 예컨대, 아미드 결합 또는 이황화 결합, 또는 화학 반응, 예컨대, 화학적 접합으로부터 생성되는 임의 종류의 결합을 지칭한다. 링커는 두 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 사이에 공간 또는 가요성을 제공하는 상기 두 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인 사이에 존재하는 모이어티 (예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체) 또는 아미노산 서열 (예컨대, 3-200 아미노산, 3-150 아미노산, 또는 3-100 아미노산 서열)을 지칭할 수 있다. 아미노산 스페이서는 (예컨대, 폴리펩티드 백본을 통해 이격되어 있는 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 도메인에 연결되어 있는) 폴리펩티드의 1차 서열의 일부분일 수 있다. 링커는 하나 이상의 글리신 및 세린 잔기를 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0047] 도 1은 선택된 항-프로페르딘 항체가 인간 프로페르딘에 특이적으로 결합하는 것인 모델 시스템과 함께 옥테트 (Octet)TM 바이오센서를 이용하여 수득된 생체중 간섭법 데이터를 도시한 것이다. 그래프는 시간 경과에 따른 평형 해리를 보여주는 것이다.
- 도 2는 선택된 항-프로페르딘 항체가 마우스 프로페르딘에 대해 약한 결합을 보이거나, 또는 어떤 결합도 보이지 않은 것인 모델 시스템과 함께 옥테트TM 바이오센서를 이용하여 수득된 생체중 간섭법 데이터를 도시한 것이다. 그래프는 시간 경과에 따른 평형 해리를 보여주는 것이다.
- 도 3은 선택된 항-프로페르딘 항체가 시노물구스 프로페르딘에 대해 특이적이지만, 약한 결합을 보인 것인 모델 시스템과 함께 옥테트TM 바이오센서를 이용하여 수득된 생체중 간섭법 데이터를 도시한 것이다. 그래프는 시간 경과에 따른 평형 해리를 보여주는 것이다.
- 도 4는 선택된 항-프로페르딘 항체가 대체 보체 경로 용혈 검정법에서 인간 프로페르딘의 활성을 억제시킨다는 것을 보여주는 것이다.
- 도 5a 내지 도 5c는 선택된 항-프로페르딘 항체의 질량 분석법에 의한 특징구명을 보여주는 것이다.
- 도 6a 및 도 6b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 항체의 비오틀화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.
- 도 7은 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오틀화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.
- 도 8a 및 도 8b는 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체가 대체 보체 경로 용혈 검정법에서 인간 및 시노물구스 프로페르딘의 활성을 억제시킨다는 것을 보여주는 것이다. 항-프로페르딘 항체가 대조군으로서 사용되었다.
- 도 9a 및 도 9b는 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체가 대체 보체 경로 용혈 검정법에서 인간 및 시노물구스 프로페르딘의 활성을 억제시킨다는 것을 보여주는 것이다.
- 도 10a 및 도 10b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오틀화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.
- 도 11a 및 도 11b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오틀화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.
- 도 12a 및 도 12b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오틀화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 프로페르딘은 대체 보체 경로의 양성 조절인자이다. 본원에서는 단일 프로페르딘 분자에 결합하고, 대체 보체 경로의 탈조절에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 유용한 신규한 1가 항체를 기술한다. 본원에서는 1 초과인 프로페르딘 다량체에 결합하는 2가 항체로부터 생성되는 면역 복합체가 대체 보체 경로의 비정상적인 활성화를 억제시키는 데 있어 치료제로서 독성을 보인다는 발견을 기술한다. 본원에 기술된 1가 항체는 프로페르딘에 대해 1:1 결합비를 가지며, 디자인상 1 초과인 프로페르딘 다량체를 함유하는 항체/프로페르딘 응집체는 형성할 수 없어, 이는 2가 및 다가 항체에 비하여 이점을 제공한다.
- [0049] 하기 섹션에서는 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 앓는 환자에게 투여될 수 있는 1가 항체 또는 항체 단편에 관한 설명을 제공한다.
- [0050] 항-프로페르딘 항체
- [0051] 본원에서는 보체 대체 경로의 양성 조절인자인 프로페르딘을 억제시킨 후, 이어서, C3- 및 C5-컨버타제 효소 복합체를 탈안전화시키는 1가 항-프로페르딘 항체, 항체 유도체 (예컨대, 조작된 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 치환된 항체, 인간화 항체 등) 및 그의 항체 단편을 기술한다. 본원에 기술된 항체는 예를 들어, C3b, C3Bb, 및 C3bBb에의 프로페르딘 결합을 억제시킬 수 있다. 프로페르딘 억제는 대체 경로 보체 활성화를 감소시키게 되며, 이는 대체 경로가 과활성화된 대체 경로 탈조절 질환을 앓는 환자에게 유익한 치료적 이점을 시사하

는 것이다.

- [0052] 본원에 기술된 항-프로페르딘 항체는 전장 프로페르딘, 프로페르딘 폴리펩티드를 사용하여, 및/또는 항원성 프로페르딘 에피토프 보유 펩티드, 예를 들어, 프로페르딘 폴리펩티드의 단편을 사용하여 제조될 수 있다. 프로페르딘 펩티드 및 폴리펩티드는 단리될 수 있고, 천연 폴리펩티드, 재조합 또는 합성 재조합 폴리펩티드로서 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 항-프로페르딘 항체를 제조하는 데 유용한 모든 항원이 1가 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 적합한 1가 항체 포맷, 및 그를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예컨대, WO 2007/048037 및 WO 2007/059782, 상기 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다).
- [0053] 항-프로페르딘 항체는 모노클로날 항체일 수 있거나, 또는 모노클로날 항체로부터 유래된 것일 수 있다. 선택된 항원에 적합한 모노클로날 항체는 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다 ([*"Monoclonal Antibodies: A manual of techniques,"* Zola (CRC Press, 1988)]; [*"Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications,"* Hurrell (CRC Press, 1982)], 상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다).
- [0054] 다른 실시양태에서, 항체는 단일 도메인 항체, 예컨대, V_H일 수 있다. 상기 항체는 천연적으로 카멜리드 및 상어에 존재한다 (Saerens, D. *et al.*, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 8:600-8, 2008). 카멜리드 항체는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,759,808; 5,800,988; 5,840,526; 5,874,541; 6,005,079; 및 6,015,695 (상기 특허들은 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 기술되어 있다. 클로닝되고, 단리된 V_H 도메인은 원래의 중쇄 항체의 전체 항원 결합 능력을 특징으로 하는, 안정적인 폴리펩티드이다. 그 고유의 구조적 및 기능적 특성을 가지는 V_H 도메인은 중쇄 항체의 이점 (높은 표적 특이성, 높은 표적 친화성 및 낮은 고유 독성)을 소분자 약물의 중요한 특징 (효소를 억제시키고, 수용체 틈새에 접근할 수 있는 능력)과 조합한다. 추가로, 이는 안정적이고, 주사 이외의 다른 수단에 의해 투여될 수 있는 잠재능을 가지며, 제조가 더 용이하고 인간화될 수 있다 (미국 특허 번호 5,840,526; 미국 특허 번호 5,874,541; 미국 특허 번호 6,005,079, 미국 특허 번호 6,765,087; EP 1589107; WO 97/34103; WO 97/49805; 미국 특허 번호 5,800,988; 미국 특허 번호 5,874,541 및 미국 특허 번호 6,015,695, 상기 특허들은 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다).
- [0055] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0056] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGFRQAPGKEREFVAAIGWNGEGIIYADSVKGRFTISRDNKNTGYLQMNSLKPEDTAVYYCAADSEG VVPGFPIAYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 71).
- [0057] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0058] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPLNSYAIGWFRQAPGKEREGVSCISVSDDSTYYTDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAVDSAPLYGDYVCKPLENEYDFWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 72).
- [0059] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0060] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSDRRINGMGWYRHPGKQRELVAAITSGGSTNYADSVKGRFTISTNNANMMYLMNSLKPEDTAVYYCAIDFEGTGWLDYCGQGTQVTVSG (서열식별번호: 73).
- [0061] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0062] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPFSSYAMGFRQAPGKEREIFVAGLSWGGNVVYADSVKGRFTISRDNKNTGDLQMNSLKPEDTAVYYCAIGPKLTTGPTAYRYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 74).
- [0063] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0064] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGGTFSSYAMGFRQAPGKEREFVAAITWNGSNRYADSVKGRFTISRDNKSTVYLMNSLKPEDTAVYYCAAHEHSTRYSGFYIYTRGETYHYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 75).
- [0065] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0066] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSTLGMGFRQAPGKERQFVAAINWSGSSTYYANSVKGRFTISRDNASTMYLMNSLKPEDTAVYYCAADLDS RYSAYYYYSDSQDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 76).
- [0067] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0068] QVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGFRQAPGKEREFVAAITWDGANIYYADSVKGRFTLSRDNAENTVWLQLNSLKPEDTAVYYCAAESGRYSGRDYYSAPGVLYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 77).

- [0069] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0070] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGIFDINAMGWYRQAPGKQRELVAITSSGSTNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYTCAAESIRE
SQNRHQLGYMGPLYDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 78).
- [0071] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0072] QVQLIESGGGLVQAGDSLRLSCAASEGTFSRFAMGWFRQAPGKEREFVAAINWSSGITYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTADYYCAAETTT
RYSGYYYEDNKSVDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 79).
- [0073] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0074] QVQVVESGGGLRQTGGSLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYDR
YGAEYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 58).
- [0075] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0076] QVLLEESGGGLERTGGSLRLSCAASGIFSVNSMTWYRQAPGKRREFLGTITEEGRTNYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYANLISS
EDRTFGVWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 80).
- [0077] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0078] QVHVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGGTVGDYAVGWFRQAPGKERELIGVVSRLGARTGYADSVLGRFTISRDDVKNTVFLQMDSVKPEDTAVYYCAARRDY
SFEVVPYDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 81).
- [0079] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0080] QVQMVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTNIRIMGWYRQAPGKLRELVAITNDGSTHYADSVKGRFTISTDNKNTVFLQMNSLKPEDTAVYICNVGENWG
PAYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 82).
- [0081] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0082] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPLNSYAIGWFRQAPGKEREGVSCISVSDSTYYTDSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVDSAP
LYGDYVCKPLENEYDFWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 72).
- [0083] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0084] QVRLTESGGGLVQYGTNLTLTCVASGLISTRNKMGWFRRRSGGQREFVASSTVLSDDVIQDDIAETVKGRFAVARNDYKNILYLQMTAVKPEDTGIFYWCASG
TSLFGASRREDDFNAWGVGTQVTVSA (서열식별번호: 83).
- [0085] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0086] QVQLAESGGGLVQAGDSLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKDRELVAEISRVGTTTYADSVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYSR
YGAEYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 59).
- [0087] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0088] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSADMSWVRQAPGKGPEWVSAINSGGSTYYAASVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAQGNWY
TEEYHYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 84).
- [0089] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0090] QVRLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKEREFVAATTWRDTSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCAAEPS
KYSGRDYMMGDSYDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 85).
- [0091] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0092] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSADMSWVRQAPGKGPEWVSAINSGGSTYYAASVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAQGNWY
TEEYHYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 86).
- [0093] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0094] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSNYAMAWFRQAPGKEREFVASISGSGDSRYADSVKGRFTISRDNKNTVYLQNSPKPEDTAVYYCAAVLPT
RYSGFYYSDGTQYHYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 87).

- [0095] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0096] QVNLVESGGGSVQAGGSLRLSCAASENINVINDMGWYRQAPGKQRELVAITGHDNINYADSATGRFTISTYTWNTENLQMNMLKPEDTAVYYCNADITYAN
GRFNDWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 88).
- [0097] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0098] QVHLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGWFRQPPGKEREFVAAITWSSSIYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAAEETS
KYSGSYYMMGDSYDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 89).
- [0099] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0100] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAPWPTYGSKYYADSVKGRFTISRDDAKNTVYLMNMLKPEDTAVYYCAADSSA
GYSGFDYSAATPYDLWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 90).
- [0101] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0102] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSDYYAIGWFRQAPGKEREGVSCMSRTDGSSTYYADSVKDRFTISRDKAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCGLDRSYPT
GGISCLFGDFGSWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 91).
- [0103] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0104] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYNGWFRQRHGNREFVATISWSGRSTYYADSVKGRFAISRDNANTVYLMNSLKPEDSAVYYCAASTRG
WYGTQEDDYNFWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 92).
- [0105] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0106] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTYADSVKGRFTISRDDAKNTVLMNSLKPEDTAVYYCNALQVEK
HGGADYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 60).
- [0107] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0108] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSSYMGWFRQAPGKEREFVAAITWNGVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPTDTAVYYCAAEITT
RYSGFYYEDNKSVDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 93).
- [0109] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0110] QVQLVESGGGLRQTGESLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTYADSVKGRFTISRDSAKNTVLMNSLKSSEDVAVYYCNALQYDR
YGGAEYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 61).
- [0111] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0112] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGVSCISRTDGSSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAVDDSY
PTGGISCLFGHFGSWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 94).
- [0113] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0114] QVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFTSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWGSVSTYYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYSCAADGSG
RYSGMEYYNRDWWYDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 95).
- [0115] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0116] QVHVESGGGLVQAGGSLRFSCAASGNIFTISTLDWYRQAPGEQRELVAITPDGITDYAGSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNAWRYSD
DYRGRVDYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 96).
- [0117] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0118] QVQLIESGGGLVQEGASLRLSCAGSGPMFSRLAVGWFRQAPGKEREFVAVINWGSADFYTNSVKGRFTISRDNKNTVYLEMNTLKPEDSAVYYCAADQNP
LTLRTGVRDVGRQWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 97).
- [0119] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0120] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGWFRQAPGKEREFVAAITWRGASTYYADPVKGRFTISRDNKNTVYLMSSLKPEDTAVYYCAAEEPS
YYSGSYYMMGDSYNYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 98).

- [0121] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0122] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRFTFSNYAMGWFRRQAPGKEREFLLAISRSGESTNYATFVKGRFTIARDNAKNTVSLQMNSLKPEDTAVYFCAAKVAVLVSTTYSQYDYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 99).
- [0123] 본원에 개시된 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두를 가지는 것을 포함한다:
- [0124] a. 아미노산 서열 GRIFEVNMMA (서열식별번호: 9)를 가지는 CDR-H1;
- [0125] b. 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 12)를 가지는 CDR-H2;
- [0126] c. 아미노산 서열 LQYDRYGGAEY (서열식별번호: 13)를 가지는 CDR-H3.
- [0127] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두를 가지는 것을 포함한다:
- [0128] a. 아미노산 서열 GRIFEVNMMA (서열식별번호: 9)를 가지는 CDR-H1;
- [0129] b. 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 15)를 가지는 CDR-H2; 및
- [0130] c. 아미노산 서열 LQYSRYGGAEY (서열식별번호: 14)를 가지는 CDR-H3.
- [0131] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두를 가지는 것을 포함한다:
- [0132] a. 아미노산 서열 GRIFEVNMMA (서열식별번호: 9)를 가지는 CDR-H1;
- [0133] b. 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 15)를 가지는 CDR-H2; 및
- [0134] c. 아미노산 서열 LQYDRYGGAEY (서열식별번호: 13)를 가지는 CDR-H3.
- [0135] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두를 가지는 것을 포함한다:
- [0136] a. 아미노산 서열 GRISSIIHMA (서열식별번호: 16)를 가지는 CDR-H1;
- [0137] b. 아미노산 서열 RVGTTYADSVKG (서열식별번호: 12)를 가지는 CDR-H2; 및
- [0138] c. 아미노산 서열 LQYKHHGGADY (서열식별번호: 17)를 가지는 CDR-H3.
- [0139] 인간화 카멜리드 V_H 폴리펩티드는 예를 들어, W004/041862에 교시되어 있다 (상기 특허의 교시는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다). 자연적으로 발생된 카멜리드 항체 단일 가변 도메인 폴리펩티드는 인간화 카멜리드 V_H 폴리펩티드를 생성하기 위해 변형될 수 있다는 것을 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이해할 것이다 (예컨대, 45 및 103번 위치에서의 아미노산 치환 (W004/041862)). 본원에는 또한 수염 상어 V_H인 항체 단일 가변 도메인 폴리펩티드도 포함된다 (Greenberg, A. et al., Nature, 374:168-73, 1995; 미국 특허 공개 번호 20050043519).
- [0140] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두 (예컨대, scFv 또는 dAb 생성)를 가지는 것을 포함한다:
- [0141] a) 아미노산 서열 GYIFTNYPH (서열식별번호: 18)를 가지는 CDR-H1;
- [0142] b) 아미노산 서열 FIDPGGGYDEPDERFRD (서열식별번호: 19)를 가지는 CDR-H2;
- [0143] c) 아미노산 서열 RGGGYLDY (서열식별번호: 20)를 가지는 CDR-H3;
- [0144] d) 아미노산 서열 RASQDISFFLN (서열식별번호: 21)을 가지는 CDR-L1;
- [0145] e) 아미노산 서열 YTSRYHS (서열식별번호: 22)를 가지는 CDR-L2; 및
- [0146] f) 아미노산 서열 QHGNTLPWT (서열식별번호: 23)를 가지는 CDR-L3.
- [0147] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두 (예컨대, scFv 생성)를 가지는 것을 포함한다:

- [0148] a) 아미노산 서열 GFSLTTYGVH (서열식별번호: 24)를 가지는 CDR-H1;
- [0149] b) 아미노산 서열 VIWSGGDTYNASFIS (서열식별번호: 25)를 가지는 CDR-H2;
- [0150] c) 아미노산 서열 NKDYTYNYDFTMDY (서열식별번호: 26)를 가지는 CDR-H3;
- [0151] d) 아미노산 서열 KSSQSVLYSSNQKNFLA (서열식별번호: 27)를 가지는 CDR-L1;
- [0152] e) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 28)를 가지는 CDR-L2; 및
- [0153] f) 아미노산 서열 HQYLSSYT (서열식별번호: 29)를 가지는 CDR-L3.
- [0154] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두 (예컨대, scFv 생성)를 가지는 것을 포함한다:
- [0155] a) 아미노산 서열 GYTFIDYWIE (서열식별번호: 30)를 가지는 CDR-H1;
- [0156] b) 아미노산 서열 EIFPGSGTINHNEKFKD (서열식별번호: 31)를 가지는 CDR-H2;
- [0157] c) 아미노산 서열 EGLDY (서열식별번호: 32)를 가지는 CDR-H3;
- [0158] d) 아미노산 서열 SASSSVSYIY (서열식별번호: 33)를 가지는 CDR-L1;
- [0159] e) 아미노산 서열 DTSTLAS (서열식별번호: 34)를 가지는 CDR-L2; 및
- [0160] f) 아미노산 서열 QQWSRNPFT (서열식별번호: 35)를 가지는 CDR-L3.
- [0161] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두 (예컨대, scFv 생성)를 가지는 것을 포함한다:
- [0162] a) 아미노산 서열 GFSLTSYGVH (서열식별번호: 36)를 가지는 CDR-H1;
- [0163] b) 아미노산 서열 VIWSGGSTDYNAAFIS (서열식별번호: 37)를 가지는 CDR-H2;
- [0164] c) 아미노산 서열 NKDFYSNYDYTMDY (서열식별번호: 38)를 가지는 CDR-H3;
- [0165] d) 아미노산 서열 KSSQSVLYSSNQKNFLA (서열식별번호: 27)를 가지는 CDR-L1;
- [0166] e) 아미노산 서열 WASTRES (서열식별번호: 28)를 가지는 CDR-L2; 및
- [0167] f) 아미노산 서열 HQYLSSYT (서열식별번호: 29)를 가지는 CDR-L3.
- [0168] 본원에 개시된 추가의 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 및 단편은 하기 CDR 중 하나 이상, 또는 그들 모두 (예컨대, scFv 생성)를 가지는 것을 포함한다:
- [0169] a) 아미노산 서열 GYTXTAYGIN (서열식별번호: 39)를 가지는 CDR-H1;
- [0170] b) 아미노산 서열 YIYIGNGYTDYNEKFKG (서열식별번호: 40)를 가지는 CDR-H2;
- [0171] c) 아미노산 서열 SGWDEDYAMDF (서열식별번호: 41)를 가지는 CDR-H3;
- [0172] d) 아미노산 서열 RASENIYSYLA (서열식별번호: 42)를 가지는 CDR-L1;
- [0173] e) 아미노산 서열 HAKTLAE (서열식별번호: 43)를 가지는 CDR-L2; 및
- [0174] f) 아미노산 서열 QHHYGPPPT (서열식별번호: 44)를 가지는 CDR-L3.
- [0175] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 서열을 포함한다:
- [0176] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQVTVSSRKKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열식별번호: 53).
- [0177] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 서열을 포함한다:
- [0178] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQVTVSSPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열식별번호: 54).

[0179] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 경쇄 및 중쇄 서열을 포함한다:

[0180] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISFFLNWIYQQKPKAPKLLIYYTSRYHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQHGNTLPWTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRKAVQWVKDNLQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열식별번호: 56); 및

[0181] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYP IHVVRQAPGQGLEWMGFIDPGGGYDEPDERFRDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGG
YYLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열식별번호: 57).

[0182] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 서열을 포함한다:

[0183] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE
KHGGADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTI
SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVPKTYDYDYWGQGLTVTVSS (서열식별번호: 55).

[0184] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 서열을 포함한다:

[0185] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRV
VPKTYDYDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVK
GRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 45).

[0186] 항-프로페르딘 항체 단편 및 유도체

[0187] 일부 자연적으로 발생된 항체는 2개의 항원 결합 도메인을 포함하고, 따라서, 이는 2가이다. 프로테아제 분해 후에 자연적으로 발생된 항체의 더 작은 항원 결합 단편 다수가 확인되었다. 이는 예를 들어, "Fab 단편" (V_L - C_{H1} - V_H), "Fab' 단편" (중쇄 힌지 영역을 포함하는 Fab), 및 "F(ab')₂ 단편" (중쇄 힌지 영역에 의해 연결된 Fab'의 이량체)을 포함한다. 상기 단편을 생성하는 데, 및 더욱더 작은 항체 단편, 예컨대, 합성 펩티드 링커에 의해 연결된 V_L 및 V_H (V_L -링커- V_H)로 이루어진, "단일 쇠 Fv" (가변 단편) 또는 "scFv"로 지칭되는 것을 생성하는 데 재조합 방법이 사용되어 왔다. Fab 단편, Fab' 단편 및 scFv 단편은, 그들은 각각 하나의 V_H / V_L 이량체를 포함하는 단 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 바, 항원 결합에 대해 1가이다. 더욱더 작은 1가 항체 단편으로는, 예컨대, 단독으로, 즉, 각각 상보적인 V_L 또는 V_H 도메인을 필요로 하지 않으면서, 항원에 특이적으로 결합하는 V_H 또는 V_L 과 같은 단일 면역글로불린 가변 도메인만을 포함하는 dAb가 있다. dAb는 다른 V 도메인과는 독립적으로 항원에 결합하지만; dAb는 다른 V_H 또는 V_L 도메인과 동종 또는 이종다량체로 존재할 수 있으며, 여기서, 다른 도메인은 dAb에 의한 항원 결합을 위해 요구되는 것이 아니며, 즉, 여기서, dAb는 추가의 V_H 또는 V_L 도메인과는 독립적으로 항원에 결합하는 것이다.

[0188] 링커

[0189] 본 발명에서, 링커는 폴리펩티드 또는 단백질 도메인 및/또는 연관된 비-단백질 모이어티 사이의 연결부 또는 컨넥션을 기술하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 링커는 적어도 2개의 폴리펩티드 구축물 사이의 연결부 또는 컨넥션이며, 이로써, 예컨대, 두 폴리펩티드 구축물은 서로 탠덤으로 연속하여 연결되어 있다 (예컨대, 1가 항체는 제2 폴리펩티드 또는 1가 항체에 연결). 링커는 한 항체 구축물의 N-말단 또는 C-말단을 제2 폴리펩티드 구축물의 N-말단 또는 C-말단에 부착시킬 수 있다.

[0190] 링커는 단일 공유 결합, 예컨대, 펩티드 결합, 합성 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체, 또는 화학 반응, 예컨대, 화학적 접합으로부터 생성되는 임의 종류의 결합일 수 있다. 링커가 펩티드 결합인 경우, 촉합 반응에서 한 단백질 도메인의 C-말단의 카르복실산 기는 또 다른 단백질 도메인의 N-말단의 아미노 기와 반응하여 펩티드 결합을 형성할 수 있다. 구체적으로, 펩티드 결합은 관련 기술분야에 널리 공지된 종래 유기 화학 방법을 통한 합성 수단으로부터, 또는 숙주 세포로부터의 천연 생산에 의해 형성될 수 있고, 여기서, 탠덤 연속의 두 단백질, 예컨대, 두 항체 구축물 모두의 DNA 서열을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 숙주 세포에

서 필요한 분자 기구, 예컨대, DNA 폴리머라제 및 리보솜에 의해 상기 두 단백질 모두를 코딩하는 인접한 폴리펩티드로 직접 전사되고, 번역될 수 있다.

- [0191] 링커가 합성 중합체, 예컨대, PEG 중합체인 경우, 중합체는 두 단백질의 연결 단부에서 말단 아미노산과 반응할 수 있도록 각 단부에서 반응성 화학 작용기로 관능화될 수 있다.
- [0192] (상기 언급된 펩티드 결합을 제외한) 링커가 반응으로부터 생성되는 경우, 화학 작용기, 예컨대, 아민, 카르복실산, 에스테르, 아지드, 또는 관련 기술분야에서 일반적으로 사용되는 다른 작용기는 한 단백질의 C-말단에, 및 또 다른 단백질의 N-말단에 각각 합성 방식에 의해 부착될 수 있다. 이어서, 두 작용기는 합성 화학 수단을 통해 반응하여 화학 결합을 형성함으로써 두 단백질을 함께 연결할 수 있다. 상기 화학 접합 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게는 통상적인 것이다.
- [0193] 본 발명에서, 두 펩티드 구축물 사이의 링커는 1-200개 (예컨대, 1-4, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 2-10, 2-12, 2-16, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200개)의 아미노산을 포함하는 아미노산 링커일 수 있다. 적합한 펩티드 링커는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이는 예를 들어, 가요성 아미노산 잔기, 예컨대, 글리신 및 세린을 함유하는 펩티드 링커를 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 GS, GGS, GGGG (서열식별번호: 1), GGSG (서열식별번호: 2), 또는 SGGG (서열식별번호: 3)인 단일 모티프, 또는 다중의 상이한 또는 반복 모티프를 함유할 수 있다. 예시적인 모티프는 (G4S)_n, (G4D)_n, (G4E)_n, (G4A)_n (n = 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과이다), 및 그의 조합인 서열을 가진다. 다른 링커로는 서열 GGGGD (서열식별번호: 63), GGGGE (서열식별번호: 64), 및 GGGGA (서열식별번호: 100)를 포함한다. 링커는 상기 다양한 모티프를 조합함으로써 디자인될 수 있다. 상기 링커로는 GGGSGGGSGGGGS (서열식별번호: 4), GGGGDGGGDGGGD (서열식별번호: 5), GGGGEGGGEGGGG (서열식별번호: 6), 및 GGGGAGGGGAGGGGS (서열식별번호: 101)를 포함한다.
- [0194] 이중특이적 구축물
- [0195] 본 발명은 또한 (예컨대, 링커, 예컨대, 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 링커에 의해) 2 개의 항원 결합 폴리펩티드가 연결되어 있는 이중특이적 구축물을 특징으로 한다. 상기 이중특이적 구축물은 링커에 의해 제2 폴리펩티드 (예컨대, 제2 1가 항체)에 연결된 항-프로페르딘 결합 폴리펩티드 (예컨대, 1가 항체)를 포함할 수 있다. 제2 폴리펩티드는 이중특이적 구축물의 생체내 안정성을 증진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 알부민 결합 분자, 알부민 결합 펩티드, 또는 항-알부민 항체 (예컨대, 1가 항체), 또는 그의 변형된 형태이다. 알부민 결합 펩티드는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이는 예를 들어, WO 2007/106120 (표 1 내지 9 참조), 및 문헌 [Dennis et al., 2002, J Biol. Chem. 277: 35035-35043] (상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참조로 포함된다)에 기술되어 있다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 제2 폴리펩티드는 구축물의 생체내 안정성을 증진시키는 Fc 도메인이다.
- [0197] 예시적인 이중특이적 구축물은 하기 실시예 5에 제시되어 있다.
- [0198] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 1가 항-알부민 항체에 연결되어 있다. 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의해 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.
- [0199] 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의해 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 링커로 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 1가 항-알부민 항체에 연결된다. 서열식별번호: 58의 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의해 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 링커로 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.
- [0201] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 1가 항-알부민 항체에 연결된다. 서열식별번호: 59의 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의해 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 링커로 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.
- [0202] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 1가 항-알부민 항체에 연결된다. 서열식별번호: 60의 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의

해 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 링커로 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.

- [0203] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 61의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 1가 항-알부민 항체에 연결된다. 서열식별번호: 61의 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단 또는 C-말단에 의해 서열식별번호: 1-6, 63-64, 및 100-101 중 어느 하나의 아미노산 서열을 가지는 링커로 1가 항-알부민 항체의 N-말단 또는 C-말단에 연결될 수 있다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 4의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 5의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0206] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 60의 아미노산 서열을 포함하는 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 6의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 이중특이적 구조물은 서열식별번호: 45-55, 및 62 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 1의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 2의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 3의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 4의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 5의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 6의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 63의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 N-말단에서 서열식별번호: 64의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 1의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 2의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 3의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 4의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 5의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 6의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.

- [0222] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 63의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체는 그의 C-말단에서 서열식별번호: 64의 서열을 포함하는 링커로 1가 항-알부민 항체에 연결된다.
- [0224] 단일 도메인 항체의 생성
- [0225] 한 실시양태에서, 조성물 및 방법은 중쇄 가변 도메인 (V_H , 예컨대, V_{HH}) 또는 경쇄 도메인 (V_L)인 단일 도메인 항체를 이용한다. 따라서, 프로페르딘에 특이적인 1가 단일 도메인 항체를 생성하는 한 수단은 예를 들어, 항-프로페르딘 모노클로날 항체를 발현하는 하이브리도마 (예컨대, 마우스 하이브리도마)로부터 단리된 중쇄 및 경쇄 유전자 서열의 V_H 및 V_L 영역을 증폭시키고, 발현시키는 것이다. V_H 및 V_L 도메인의 경계는 예를 들어, 카바트(Kabat) 등 (Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991))에 의해 기재되어 있다. 중쇄 및 경쇄 유전자의 V_H 및 V_L 도메인의 경계에 관한 정보를 사용하여 프로페르딘에 결합하는 것으로 공지된 항체를 코딩하는 중쇄 또는 경쇄 코딩 서열로부터 V 도메인을 증폭시키는 PCR 프라이머를 디자인한다. 증폭된 V 도메인을 적합한 발현 벡터, 예컨대, pHEN-1 (Hoogenboom, H. *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 19:4133-7, 1991) 내로 삽입하고, 예를 들어, scFv 또는 다른 적합한 1가 포맷의 V_H 및 V_L 의 융합물로서 발현시킨다. 이어서, 생성된 폴리펩티드를 프로페르딘에의 고친화성 1가 결합에 대해 스크리닝할 수 있다. 결합에 대한 스크리닝은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 단일 도메인 항체는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다 (WO2005118642; [Ward, E. *et al.*, *Nature*, 341:544-6, 1989]; [Holt, L. *et al.*, *Trends Biotechnol.*, 21:484-90, 2003]). 각 경쇄 도메인은 카파 또는 람다 서브그룹의 것일 수 있다. V_H 및 V_L 도메인을 단리시키는 방법은 관련 기술분야에서 기술된 바 있다 (EP0368684).
- [0226] 한 실시양태에서, 단일 도메인 항체는 인간, 인간화 설치류, 카멜리드 또는 상어로부터 수득된다. 임의의 상기 단일 도메인 항체는 임의적으로 인간화될 수 있다. 카멜리드 단일 도메인 항체의 인간화를 위해서는 단일 폴리펩티드 쇄 중 제한된 개수의 아미노산의 도입 및 돌연변이유발이 요구된다. 이는 경쇄 및 중쇄, 2개의 쇄에서의 아미노산 변이 도입, 및 상기 두 쇄 모두의 어셈블리의 보존이 요구되는, scFv, Fab, (Fab')₂ 및 IgG의 인간화와는 대조를 이룬다. 일부 실시양태에서, 단일 도메인 항체는 V_{HH} 도메인을 포함한다. 일부 실시양태에서, V_{HH} 도메인은 프로페르딘에 대한 자연적으로 발생된 중쇄 항체의 V_{HH} 도메인에 상응한다. 상기 V_{HH} 서열은 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 기술을 사용하여, 예를 들어, 카멜리드 중을 프로페르딘으로 적합하게 번역화 시킴으로써 (즉, 프로페르딘에 대한 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 일으키기 위해), 상기 카멜리드로부터의 적합한 생물학적 샘플 (예컨대, 혈액 샘플, 혈청 샘플 또는 B 세포의 샘플)을 수득함으로써, 및 상기 샘플로부터 출발하여, 프로페르딘에 대한 V_{HH} 서열을 생성함으로써 생성될 수 있다 (예컨대, 단일 도메인 항체를 코딩하는 유전자는 단일 세포 PCR에 의해 클로닝될 수 있거나, 단일 도메인 항체를 코딩하는 B 세포(들)는 EBV 형질전환에 의해, 또는 불멸 세포주에의 융합에 의해 불멸화될 수 있다).
- [0227] 대안적으로, 상기의 프로페르딘에 대한 자연적으로 발생된 V_{HH} 도메인은 카멜리드 V_{HH} 서열의 나이브 라이브러리로부터, 예를 들어, 프로페르딘, 또는 그의 적어도 일부, 단편, 항원 결정기 또는 에피토프를 이용하여 관련 기술분야에 공지된 하나 이상의 스크리닝 기술을 사용하여 상기 라이브러리를 스크리닝함으로써 수득될 수 있다 (WO 99/37681, WO 01/90190, WO 03/025020 및 WO 03/035694). 대안적으로, 나이브 V_{HH} 라이브러리로부터 유래된 개선된 합성 또는 반합성 라이브러리, 예컨대, 기술, 예컨대, 무작위 돌연변이유발법 및/또는 CDR 서플링 (WO 00/43507)에 의해 나이브 V_{HH} 라이브러리로부터 수득된 V_{HH} 라이브러리가 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, V_{HH} 라이브러리는 구축되고, 헬퍼 파지 감염 후 파지 상에서 발현된다. 수회에 걸친 바이오 패닝 후, 인간 프로페르딘에 대한 단일 도메인 항체는 단리되고, 효율적으로 발현될 수 있다.
- [0228] 스크리닝을 촉진시키기 위해, V_{HH} 또는 V_{HH} 단편을 포함하는 융합 단백질의 라이브러리를 파지, 파지미드, 리보솜 또는 적합한 미생물 (예컨대, 효모) 상에서 디스플레이할 수 있다. V_{HH} 또는 V_{HH} 단편을 포함하는 융합 단백질 (상기 융합 단백질의 세트, 집합물 또는 라이브러리)을 디스플레이하고, 스크리닝하는 데 적합한 방법, 기술 및 숙주 유기체는 관련 기술분야에 공지되어 있다 (WO 03/054016; [Hoogenboom, H., *Nat. Biotechnol.*, 23:1105-

16, 2005]]).

[0229] 추가의 실시양태에서, V_{HH} 또는 V_{HH} 단편 서열을 포함하는 융합 단백질을 생성하는 방법은 적어도 a) 면역글로불린 서열을 발현하는 카멜리드 종으로부터 유래된 세포의 집합물 또는 샘플을 제공하는 단계; b) (i) 프로페르딘에 결합하고/거나, 그에 대하여 친화성을 가질 수 있는 면역글로불린 서열을 발현하는 세포; 및 (ii) 중쇄 항체를 발현하는 세포에 대해 세포의 집합물 또는 샘플을 스크리닝하는 단계로서, 여기서, 서브단계 (i) 및 (ii)는 프로페르딘에 결합할 수 있고/거나, 그에 대하여 친화성을 가지는 중쇄 항체를 발현하는 적어도 하나의 세포를 제공하기 위해, 본질적으로 단일 스크리닝 단계로서, 또는 별개의 두 스크리닝 단계로서 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있는 것인 단계; 및 c) (i) 중쇄 항체에 존재하는 V_{HH} 서열을 세포로부터 단리시키거나; 또는 (ii) 중쇄 항체에 존재하는 V_{HH} 서열을 코딩하는 핵산 서열을 세포로부터 단리시킨 후, 이어서, V_{HH} 도메인을 발현시키는 것인 단계를 포함한다.

[0230] 프로페르딘에 대한 아미노산 서열을 생성하는 방법은 적어도 a) 중쇄 항체 또는 V_{HH} 서열을 코딩하는 핵산 서열의 세트, 집합물 또는 라이브러리를 제공하는 단계; b) 핵산 서열의 세트, 집합물 또는 라이브러리를 프로페르딘에 결합할 수 있고/거나, 그에 대하여 친화성을 가지는 중쇄 항체, 또는 V_{HH} 서열을 포함하는 융합 단백질을 코딩하는 핵산 서열에 대하여 스크리닝하는 단계; 및 c) 핵산 서열을 단리시킨 후, 이어서, 각각 중쇄 항체에 존재하는 V_{HH} 서열을 발현시키거나, 또는 V_{HH} 서열을 포함하는 융합 단백질을 발현시키는 것인 단계를 포함할 수 있다.

[0231] 자연적으로 발생된 V_H 서열 또는 V_{HH} 서열로부터 출발하여, 단일 도메인 항체, 및/또는 상기를 코딩하는 핵산을 획득하는 데 적합한 다른 방법 및 기술은 예를 들어, 1가 항-프로페르딘 단일 도메인 항체, 또는 상기를 코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 핵산을 제공하기 위해, 하나 이상의 자연적으로 발생된 V_{HH} 서열의 하나 이상의 부분 (예컨대, 하나 이상의 프레임워크 영역 (FR) 서열 및/또는 CDR 서열), 하나 이상의 자연적으로 발생된 V_{HH} 서열의 하나 이상의 부분 (예컨대, 하나 이상의 프레임워크 영역 서열 또는 CDR 서열), 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반합성 서열을 적합한 방식으로 조합하는 것을 포함할 수 있다. V_{HH} 또는 단일 도메인 항체의 프레임워크 서열을 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이는 대안적으로는 본원에 기술된 방법을 사용하여 획득된 뉴클레오티드 서열로부터 출발하여 중합효소 연쇄 반응 (PCR)으로 획득될 수 있다. 상기 조성물은 대체 보체 경로의 조절인자 또는 그의 단편과 융합된 단일 도메인 항체, 또는 항체 단편을 제공하기 위해, (예를 들어, 중폭 프라이머를 사용하는 PCR 어셈블리에 의해) 원하는 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 적합하게 조합될 수 있다.

[0232] 항체 단편 생성

[0233] 모체 항체와 동일한 에피토프를 인식하는 항체 단편은 공지된 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 항체의 단백질분해 가수분해에 의해, 또는 E. 콜라이(*E. coli*)에서의 상기 단편을 코딩하는 DNA의 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체 단편은 항체의 항원 결합부이고, 예컨대, Fab, F(ab')₂, 및 scFV는 종래 방법에 의해, 또는 유전자 조작 기술에 의해 전체 항체의 펩신 또는 파파인 분해에 의해서 획득될 수 있다.

[0234] 항체 단편은 펩신으로 항체를 효소적으로 절단함으로써 F(ab')₂로 지칭되는 100 kDa 단편을 제공함으로써 제조될 수 있다. 상기 단편은 티올 환원제, 및 임의적으로, 이황화 결합의 절단으로부터 생성되는 술폰히드릴 기에 대한 차단기를 사용하여 추가로 절단됨으로써 50 kDa Fab' 1가 단편으로 제조될 수 있다. 대안적으로, 파파인을 사용하는 효소적 절단으로 2개의 1가 Fab 단편 및 Fc 단편이 직접 생성된다 (미국 특허 번호: 4,036,945 및 4,331,647; [Nisonoff, A. et al., *Arch. Biochem. Biophys.*, 89:230-44, 1960]; [Porter, R., *Biochem. J.*, 73:119-26, 1959]; [Edelman et al., in *Methods in Enzymology* Vol. I, page 422 (Academic Press 1967)], 및 [Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, pages 2.8.1-2.8.10 and 2.10.-2.10.4 (John Wiley & Sons 1991)]).

[0235] 단편이 무손상 항체에 의해 인식되는 항원에 결합하는 한, 항체를 절단하는 다른 방법, 예컨대, 1가 경쇄-중쇄 단편을 형성하기 위한 중쇄 분리, 추가의 단편 절단, 또는 다른 효소적, 화학적 또는 유전적 기술 또한 사용될 수 있다.

[0236] 또 다른 형태의 항체 단편은 단일 상보성 결정 영역 (CDR)을 코딩하는 펩티드이다. CDR 펩티드는 관심 항체의

CDR을 코딩하는 유전자를 구축함으로써 수득될 수 있다. 상기 유전자는 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응을 이용하여 항체 생산 세포의 RNA로부터의 가변 영역을 합성함으로써 제조된다 ([Larrick, J & Fry, K. *METHODS- a companion to Methods in Enzymology Volume: New Techniques in Antibody Generation*, 2:106-110, 1991)]; [Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter *et al.* (eds.), pages 166-179 (Cambridge University Press 1995)]; 및 [Ward *et al.*, "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies," in *Monoclonal Antibodies: Principles And Applications*, Birch *et al.*, (eds.), pages 137-185 (Wiley-Liss, Inc. 1995)]]).

[0237] 다른 항체 단편, 예를 들어, 단일 도메인 항체 단편은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 청구되는 구축물에서 사용될 수 있다 ([Muyldermans, S. *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, 26:230-5, 2001]; [Yau, K. *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 281:161-75, 2003]; [Maass, D. *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 324:13-25, 2007]). V_H 는 강력한 항원 결합능을 가질 수 있고, 종래 V_H-V_L 쌍이 접근하기 힘든 신규한 에피토프와 상호작용할 수 있다. 카멜리다에를 공지된 항원, 예컨대, 프로페르딘으로 면역화시킬 수 있고, 표적 항원에 결합하고, 그를 중화시키는 V_H 를 단리시킬 수 있다.

[0238] 항원 결합에 대한 1가 항체 스크리닝

[0239] 라이브러리 스크리닝 방법을 사용하여 1가 프로페르딘 특이적 결합 항체 또는 단편을 확인할 수 있다. 파지 디스플레이 기술은 원하는 표적 (예컨대, 인간 프로페르딘)에 결합하는 항체를 크고, 다양한 항체 레퍼토리오로부터 선별하는 접근법을 제공한다 ([Smith, G., *Science*, 228:1315-7, 1985]; [Scott, J. & Smith, G., *Science*, 249:386-90, 1990]; [McCafferty, J. *et al.*, *Nature*, 348:552-4, 1990]). 상기 파지-항체 라이브러리는 2개 카테고리로 나눌 수 있다: 인간 B 세포로부터 수거된, 재배열된 V 유전자를 사용하여 천연 라이브러리 ([Marks, J. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 222:581-97, 1991]; [Vaughan, T. *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 14:309-14, 1996]) 또는 합성 라이브러리 (그에 의해 생식계열 V 유전자 세그먼트 또는 다른 항체 폴리펩티드 코딩 서열은 시험관 내에서 "재배열"되거나 ([Hoogenboom, H. & Winter, G., *J. Mol. Biol.*, 227:381-8, 1992]; [Nissim, A. *et al.*, *EMBO J.*, 13:692-8, 1994]; [Griffiths, A. *et al.*, *EMBO J.*, 13:3245-60, 1994]; [de Kruif, J. *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 248:97-105, 1995]), 또는 여기서, 합성 CDR은 단일 재배열된 V 유전자 내로 도입된다 (Barbas, C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4457-61, 1992)). 유전자 디스플레이 패키지 (예컨대, 파지 디스플레이, 폴리솜 디스플레이)를 포함하는 방법은 일반적으로 디스플레이 패키지에서 전체, 2가 항체보다는 오직 1가 단편만을 발현하기 때문에, 1가 프로페르딘 특이적 항체 구축물을 선별하는 데 적합하다. 다양한 항체 단편을 디스플레이하는 파지 디스플레이 라이브러리 제조 방법은 상기 참고 문헌, 및 예를 들어, 미국 특허 번호 6,696,245 (상기 특허는 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 기술되어 있다.

[0240] 파지 표면 상에서의 단일 도메인 항체 레퍼토리 발현 후, 파지 레퍼토리를 고정화된 표적 항원 (예컨대, 프로페르딘)과 접촉시키고, 세척하여 비결합 파지를 제거하고, 결합된 파지는 증식시킴으로써 선별을 수행하며, 상기 전체 프로세스는 빈번하게는 "패닝"으로 지칭된다. 상기 프로세스는 디스플레이 라이브러리 상에서 발현될 수 있는 1가 단일 도메인 항체 및 항체 단편 (예컨대, scFv, Fab, (Fab')₂, 및 V_H ; [Harrison, J. *et al.*, *Meth. Enzymol.*, 267:83-109, 1996])의 스크리닝에 적용가능하다. 대안적으로, 파지는 폴딩된 구성원에 의해서만 결합되는 고정된 일반 리간드 (예컨대, 단백질 A 또는 단백질 L)에 대해 패닝함으로써 적절하게 폴딩된 구성원 변이체의 발현에 대해 미리 선별된다 (WO 99/20749). 이는 비-기능성 구성원의 비율을 감소시켜 표적 항원에 결합할 가능성이 있는 구성원의 비율을 증가시킨다는 이점을 가진다. 파지 항체 라이브러리의 스크리닝은 일반적으로, 예를 들어, 기술되어 있다.

[0241] 스크리닝은 일반적으로 고체 지지체, 예를 들어, 플라스틱 튜브 또는 웰 상에, 또는 크로마토그래피 매트릭스, 예를 들어 세파로스(Sepharose)TM (파마시아 (Pharmacia)) 상에 고정화된 정제된 항원을 사용하여 수행된다. 스크리닝 또는 선별 또한 복합 항원, 예컨대, 세포의 표면에 대해 수행될 수 있다 ([Marks, J. *et al.*, *Biotechnology (NY)*, 11:1145-9, 1993]; [de Kruif, J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:3938-42, 1995]). 또 다른 대안은 용액 중에서 비오틴화된 항원을 결합시킨 후, 스트렙타비딘-코팅된 비드 상에서 포획시킴으로써 수행되는 선별을 포함한다. V_H 코딩 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이를 이용하여 카멜리드 V_H 파지 디스플레이 라이브러리를 구축할 수 있으며, 이는 관련 기술분야에 공지된 바이오-패널 기술에 의해 항체 단편을 단리시키는 데 사용될 수 있다.

- [0242] 항-프로페르딘 항체의 발현
- [0243] 핵산 조작은 재조합 벡터에서 수행될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "벡터"는 이중성 DNA를 그의 발현 및/또는 복제를 위해 세포 내로 도입하기 위해 사용되는 별개의 요소를 지칭한다. 상기 벡터를 선택하거나, 구축한 후, 이어서, 이를 사용하는 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 박테리아 플라스미드, 박테리오파지, 인공 염색체 및 에피솜 벡터를 비롯한, 다수의 벡터가 공개적으로 이용가능하다. 상기 벡터는 간단한 클로닝 및 돌연변이유발을 위해 사용될 수 있다. 상기 벡터는 원하는 크기의 폴리펩티드 코딩 서열을 수용하도록 선택될 수 있다. 적합한 숙주 세포를 시험관내 클로닝 조작 후에 벡터로 형질전환시킨다. 각각의 벡터는 다양한 기능성 성분을 함유하고, 이는 일반적으로 클로닝 (또는 "폴리링커") 부위 및 복제 기점을 포함한다. 발현 벡터는 하기: 인핸서 요소, 프로모터, 전사 종결 및 신호 서열 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있으며, 이들은 각각 폴리펩티드를 코딩하는 유전자에 작동적으로 연결되도록 클로닝 부위 인근에 위치한다.
- [0244] 클로닝 벡터 및 발현 벡터는 둘 모두 일반적으로 벡터가 하나 이상의 선택된 숙주 세포 내에서 복제할 수 있도록 하는 핵산 서열을 함유한다. 전형적으로, 클로닝 벡터는 벡터가 숙주 염색체 DNA와 상관없이 복제할 수 있도록 하는 서열 요소를 포함하고, 복제 기점 또는 자가 복제 서열을 포함한다. 다양한 박테리아, 효모 및 바이러스에 대한 상기 서열이 공지되어 있다.
- [0245] 본원에 기술된 스크리닝된 라이브러리의 경우, 벡터는 폴리펩티드 라이브러리 구성원의 발현을 가능하게 하는 발현 벡터일 수 있다. 선별은 폴리펩티드 라이브러리 구성원을 발현하는 단일 클론의 별개의 증식 및 발현에 의해, 또는 임의의 선별 디스플레이 시스템 사용에 의해 수행된다. 박테리오파지 디스플레이의 경우, 파지 또는 파지미드 벡터가 사용될 수 있다. 파지미드 벡터는 E. 콜라이의 복제 기점 (이중 가닥 복제를 위해), 및 또한 파지 복제 기점 (단일 가닥 DNA 제조를 위해)을 가진다.
- [0246] 1가 항체의 정제 및 농축
- [0247] 박테리아의 원형질막 주위 공간 내로 또는 배지 내로 분비된 1가 항체를 공지된 방법에 따라 수거하고, 정제한 다 (문헌 [Skerra, A. & Plueckthun, A., Science, 240:1038-41, 1988]; 및 [Breitling, F. et al. (Gene, 104:147-53, 1991)]에는 원형질막으로부터의 항체 폴리펩티드의 수거가 기술되어 있고; 문헌 [Better, M. et al. (Science, 240:1041-3, 1988)]에는 배양물 상청액으로부터의 수거가 기술되어 있다). 일부 항체 폴리펩티드의 경우, 정제는 또한 일반 리간드, 예컨대, 단백질 A 또는 단백질 L에 결합시킴으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 가변 도메인은 친화도 크로마토그래피에 의한 정제를 용이하게 하는 펩티드 태그, 예컨대, Myc, HA 또는 6xHis 태그와 함께 발현될 수 있다. 필요한 경우, 1가 항-프로페르딘 항체는 예를 들어, 한외여과, 정용여과 및 접선 유동 여과를 비롯한, 관련 기술분야에 널리 공지된 수개의 방법들 중 임의의 것에 의해 농축된다. 한외여과 프로세스는 크기 및 형상을 기초로 하여 분자 종을 분리하기 위해 반투과성 막 및 압력을 이용한다. 압력은 기체 압력에 의해 또는 원심분리에 의해 제공된다. 표적 항체보다 더 작은 분자량 컷오프 (대체로 표적 폴리펩티드 분자량의 1/3 내지 1/6)의 선택에 의해, 용매 및 더 작은 용질이 막을 통과할 때 항-프로페르딘 항체는 보유된다.
- [0248] 제약 조성물, 투여량 및 투여
- [0249] 본원에 기술된 항체는 대상체에게 투여하기에 적합한 제약 조성물 내로 도입될 수 있다. 전형적으로, 제약 조성물은 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "제약상 허용되는 담체"는 생리적으로 화합성인, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. "제약상 허용되는 담체"라는 용어는 소 또는 말 혈청을 포함하는 조직 배양 배지는 배제시킨다. 제약상 허용되는 예로는 물, 염수, 포스페이트 완충처리된 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 뿐만 아니라, 그의 조합 중 하나 이상의 것을 포함한다. 다수의 경우에서, 조성물 중에 등장제, 예를 들어, 당, 폴리알콜, 예컨대, 만니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 제약상 허용되는 물질은 항체의 유효 기간 또는 효과를 증진시키는, 소량의 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, 보존제 또는 완충제를 포함한다.
- [0250] 본원에 기술된 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이는 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예컨대, 액상 액제 (예컨대, 주사용 및 주입용 액제), 분산제 또는 현탁제, 정제, 환제, 분제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 최종 형태는 의도하는 투여 모드 및 치료 적용에 의존한다. 전형적인 조성물은 주사용 또는 주입용 액제 형태의 것, 예컨대, 인간을 다른 항체로 수동 면역화시키는 데 사용된 것과 유사한 조성물이다. 조성물(들)은 예를 들어, 비경구적 주사 (예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)에 의해 전달될 수 있다.

- [0251] 치료 조성물은 전형적으로 제조 및 보관 조건하에서 멸균성이고, 안정적이어야 한다. 조성물은 액체, 마이크로에멀전, 분산제, 리포솜 또는 고농도 약물에 적합한 다른 고차 구조로 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 액제는 필요에 따라 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 그의 조합과 함께 적절한 용매에 1가 항-프로페르딘 길항제를 필요한 양으로 도입한 후, 여과 멸균시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산제는, 기초 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 1가 항-프로페르딘 길항제를 도입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 액제 제조를 위한 멸균 분체의 경우, 바람직한 제조 방법은 상기 그의 멸균 여과된 용액으로부터 진공 건조 및 냉동 건조시켜 임의의 추가의 원하는 성분과 함께 활성 성분으로 이루어진 분말을 수득하는 것이다. 액체의 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅제, 예컨대, 레시틴 사용에 의해, 분산제인 경우, 필요한 입자의 크기를 유지시킴으로써 및 계면활성제 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0252] 본원에 기술된 항체는 다수의 치료 적용의 경우, 바람직한 투여 경로/모드는 정맥내 주사 또는 주입이기는 하지만, 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 폴리펩티드는 또한 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0253] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 투여 경로/모드는 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에서, 항체는 임플란트, 경피용 패치, 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한, 방출 조절형 제제와 같이, 항체가 신속하게 방출되지 못하게 막는 캐리어를 이용하여 제조될 수 있다. 1가 단일 도메인 항체는 부분적으로는 그의 작은 크기에 기인하여 연장 방출형 제제로서 제형화하는 데 적합하고 - 1 용량당 물수는 예를 들어, 전체 크기의 항체의 투여량보다 유의적으로 더 높을 수 있다. 생체분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염 및 젤라틴을 조성물 중에 포함시킴으로써 주사용 조성물의 흡수를 연장시킬 수 있다. 상기 제제를 제조하는 다수의 방법들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다 (예컨대, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]). 항체, 예컨대, 본원에 개시된 1가 단일 도메인 항체의 조절식 방출 또는 연장 방출에 적용가능한 방법은 공지되어 있다 (미국 특허 번호: 6,306,406 및 6,346,274; 미국 특허 출원 번호: US20020182254 및 US20020051808, 상기 특허들은 각각 그 전체 교시가 본원에서 참조로 포함된다).
- [0254] 특정 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편은 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체와 함께 경구적으로 투여될 수 있다. 본원에 기술된 조성물을 비경구적 투여 이외의 방법에 의해 투여하기 위해서는 화합물을, 그의 불활성화를 막는 물질로 코팅하거나, 또는 화합물을 상기 물질과 함께 공동 투여하는 것이 필요할 수 있다.
- [0255] 추가의 활성 화합물 또한 조성물 내로 도입될 수 있다. 특정 실시양태에서, 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편은 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 공동 제제화되고/거나, 공동 투여된다. 예를 들어, 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편은 다른 표적에 결합하는, 하나 이상의 추가 항체 (예컨대, 대체 보체 경로의 조절인자에 결합하는 항체)와 함께 공동 제제화되고/거나, 공동 투여될 수 있다. 상기 조합 요법은 투여되는 치료제를 더 낮은 투여량으로 사용할 수 있으며, 이로써, 다양한 단일요법과 연관된 가능한 독성 또는 합병증을 피할 수 있다. 추가로, 본원에 기술된 조성물은 본원에 기술된 조성물 투여의 부작용을 호전시키는 다른 치료제 (예컨대, 면역손상된 환경에서 감염의 위험을 최소화시키는 치료제, 예를 들어, 항박테리아제, 항진균제 및 항바이러스제)와 함께 공동 제제화되고/거나, 공동 투여될 수 있다.
- [0256] 제약 조성물은 "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"의 1가 항-프로페르딘 길항제 (예컨대, 항체 또는 그의 유도체 또는 단편)를 포함할 수 있다. "치료적 유효량"이란, 원하는 치료 결과를 달성하는 데 필요한 투여량으로 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 항체의 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 1가 항-프로페르딘 길항제가 개체에서 원하는 반응을 유도할 수 있는 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. "예방적 유효량"이란, 원하는 예방 결과를 달성하는 데 필요한 투여량으로 및 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 예방 용량은 질환 이전에, 또는 질환 초기 단계에서 대상체에서 사용되며, 여기서, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 더 적은 양이 될 것이다.
- [0257] 투여 요법은 최적의 원하는 반응 (예컨대, 치료 또는 예방 반응)을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 수개의 분할된 용량이 시간이 경과함에 따라 투여될 수 있거나, 또는 용량은 치료 상황의 위급성에 따라 비례하여 감량 또는 증량될 수 있다. 용이한 투여 및 균일한 투여량을 위해 비경구용 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 이롭다. 본원에서 사용되는 바, 투여 단위 형태란 치료하고자

하는 포유동물 대상체를 위해 단위 투여량으로 적합화된 물리적으로 분리된 단위로서; 각 단위는 필요한 제약 담체와 함께 회합되었을 때, 원하는 치료 효과를 발휘하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유하는 것인 단위를 지칭한다. 투여량 값은 경감시키고자 하는 병태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 주의하여야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우, 개체의 요구 및 주치의의 전문적인 판단에 따라 특정의 투여 요법은 시간이 경과함에 따라 조정되어야 한다는 것도 추가로 이해하여야 한다.

[0258] 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편의 치료적 또는 예방적 유효량에 대한 비제한적인 범위는 0.1-20 mg/kg, 더욱 바람직하게, 1-10 mg/kg이다. 투여량 값은 경감시키고자 하는 병태의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 주의하여야 한다. 임의의 특정 대상체의 경우, 개체의 요구 및 주치의의 전문적인 판단에 따라 특정의 투여 요법은 시간이 경과함에 따라 조정되어야 한다는 것도 추가로 이해하여야 한다.

[0259] 본원에 기술된 바와 같은 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편을 이용하는 치료의 효능은 치료되는 질환 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 지표의 개선에 기초하여 숙련된 임상가에 의해 판단된다. 비록 예컨대, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 또는 심지어 100%, 또는 측정되는 지표에 따라, 100% 초과 (예컨대, 2배, 3배, 10배 등)와 같이, 더욱 큰 개선이 바람직하기는 하지만, 하나 이상의 임상 지표의 적어도 10%의 개선 (측정되는 지표에 따라 증가 또는 감소)이 "효과적인 치료"인 것으로 간주된다.

[0260] 1가 항-프로페르딘 항체의 용도

[0261] 본원에 기술된 조성물은 대체 보체 경로 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 개체에 게 치료적 유효량의, 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편을 포함하는 조성물, 바람직하게, 인간 프로페르딘에 결합하는 단일 인간 면역글로불린 가변 도메인을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 대체 보체 경로 기능이상에 의해 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기술된 1가 항-프로페르딘 항체, 그의 항체 유도체 또는 단편은 포유동물 (예컨대, 인간)에서 대체 보체 경로 활성화를 억제시킴으로써 대체 보체 경로 탈조절에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 유용하다. 상기 장애로는 제한 없이, 전신 홍반성 루프스 및 홍반성 신염, 류머티스성 관절염, 항인지질 (aPL) Ab 증후군, 사구체신염, 발작성 야간 헤모글로빈뇨 (PNH) 증후군, 염증, 장기 이식, 장 및 신장 I/R 손상, 천식 (예컨대, 중증 천식), 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS), 자연 태아 손실, DDD, 황반 변성, TTP, IgA 신증 (버거씨병), C3 사구체병증 (C3G), 고세병, 화농성 한선염, 베체트병, 피부근염, 중화상, 조기 패혈증, 폐렴구균성 수막염, 알츠하이머병, 암 전이, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ACI), 수혈 관련 폐 손상 (TRALI), 혈액 투석 유도성 혈전증, 후천성 수포성 표피 박리증 (EBA), 포도막염, 파킨슨병, 원발성 담도 폐쇄증, 항중성구 세포질 항체 (ANCA) 혈관염, 망막 변성, 광범위 혈전성 미세혈관증 (TMA), 광범위 TMA (APS), 조혈 줄기 세포 요법 (HSCT) TMA, 연령 관련 황반 변성 (AMD), 전자간증, 용혈, 간 효소 상승, 및 낮은 혈소판 (HELLP) 증후군, 다발성 경화증, 항인지질 증후군 (APS), 재발성 다발성 연골염, 허혈 손상, 뇌졸중, 이식편대숙주병 (GvHD), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기종, 아테롬성 동맥 경화증, 급성 관상 동맥 증후군, 출혈성 쇼크, 투석 (심혈관 위험), 심혈관 질환, 태반 말라리아, APS 임신 소실, 막성증식성 (MP) 사구체신염, 막성 신염, 뇌염, 뇌 손상, NMDA 수용체 항체 뇌염, 말라리아 용혈 발증, 복부 대동맥류 (AAA), 및 흉복부 대동맥류 (TAA)를 포함한다.

[0262] 실시예

[0263] 하기 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 본원에서 주장하는 방법 및 화합물이 수행되고, 제조되는 방식에 대한 개시 및 설명을 제공하기 위해 기술되는 것이다. 이는 단지 예시적인 것으로 의도되며, 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0264] 실시예 1. V_H-His 인-퓨전(In-Fusion) 클로닝 벡터 생성

[0265] 힌지 및 Fc를 제거하기 위해 제한 효소 BstEII 및 EcoRI를 포함하는 pBNJ391 벡터를 디자인하였다. 벡터를 겔 여과하여 1,000 bp 유리 생성물을 수득하였다. 어닐링된 올리고 UDEC6629/6630을 BstEII/EcoRI를 포함하는 벡터 pBNJ391로 클로닝하였다. 어닐링된 올리고는 하기 서열을 함유하였다:

[0266] UDEC 6629 정방향 프라이머: GTCACCGTGTGAGCCATCATCACCATCATCACTGATGAG (서열식별번호: 65)

[0267] UDEC 6630 역방향 프라이머: AATTCTCATCATTTGTCATCATCATCCTTATAGTCGCTCGACACG (서열식별번호: 66).

[0268] 최종 벡터는 BstEII-6xHis-EcoRI 부위를 함유하였다.

- [0269] 이어서, pNGH0320 벡터를 XhoI/BstEII로 분해하고 (이를 통해 13 bp 유리 생성물을 수득하고), 칼럼 정제하였다. 이어서, V_{H} 파지 클론 주형을 사용하여 인서트를 PCR 증폭시켰다. 정방향 프라이머 UDEC 6438 (GTCCACTCCCTCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG; 서열식별번호: 67) 및 역방향 프라이머 UDEC 6442 (GCTCGACACGGTGACCTGGGTCCTGGCCCA; 서열식별번호: 68)를 사용하였다. PCR 생성물을 정제한 후, 이어서, 클로닝을 위해 인-퓨전 클로닝에서 사용하였다.
- [0270] pBNJ391 벡터를 BstEII/EcoRI (50 ng/ μ l)로 분해하였다. 두 상보성 올리고뉴클레오타이드를 모두 동일한 농도로 TE 완충제를 사용하여 재현탁시켰다. 동일한 부피의 두 상보성 올리고뉴클레오타이드를 모두 (동몰량 농도로) 1.5 mL 튜브에서 혼합하였다. 튜브를 표준 가열 블록에 90-95°C에서 3-5분 동안 배치시켰다. 튜브를 상기 장치로부터 제거하고, 실온으로 (또는 적어도 30°C 미만으로) 냉각시켰다. 튜브를 추가 사용시까지 얼음 상에서 또는 4°C에서 보관하였다.
- [0271] 1 μ l의 인서트 DNA 믹스 (라이게이션을 위해 사용된 상기 뉴클레오타이드부터 pBNJ391까지), 2 μ l의 pBNJ391 (EcoRI/BstEII, 100 ng), 1 μ l의 10x 리가제 버퍼(Ligase Buffer) (NEB B0202S 로트: 1091410), 1 μ l의 T4 DNA 리가제 (NEB M0202L 로트: 0671502), 및 5 μ l의 물이 라이게이션 반응물을 형성하였다. 라이게이션 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 1 μ l의 라이게이션 반응물을 30 μ l의 DH10 화학적으로 처리된 수용능력을 가진 세포 (Invitrogen 18297 로트# 1552241)로 형질전환하고, 750 μ l의 SOC (NEBB9020S 로트# 2971403)를 첨가하였다. 튜브를 37°C에서 1시간 동안 진탕시키고, 10 μ l 및 100 μ l를 LB-카르브/글루코스 플레이트 상에 플레이팅하였다. 플레이트를 실온에서 주말 동안 인큐베이션시켰다.
- [0272] 6xHis의 pNGH0320 내로의 삽입을 위해 PCR을 수행하기 위하여 콜로니를 채취하였다. 8개의 콜로니를 스크리닝하고, pBNJ391을 음성 대조군으로 사용하였다. 300 μ l의 TB/카르브/글루코스 배양물을 단리된 콜로니에 첨가하고, 37°C에서 성장시켰다. 정방향 프라이머 UDEC5276 (CATAATAGCTGACAGACTAACAGACTG; 서열식별번호: 69) 및 역방향 프라이머 UDEC1977 (CGAAACAAGCGCTCATGAGCCGAAGT; 서열식별번호: 70)을 사용하였다. 20 μ l PCR 반응물을 위해, 단일 콜로니로부터의 DNA를 10 μ l 고 태크 그린 PCR 믹스(Go Taq Green PCR Mix), 0.2 μ l 정방향 프라이머 (100 μ M), 0.2 μ l 역방향 프라이머 (100 μ M), 및 9.6 μ l H₂O에 첨가하여 총 20 μ l가 되도록 만들었다. PCR 조건은 하기와 같다: 95°C에서 3분, 95°C에서 20초, 50°C에서 20초, 및 72°C에서 1분 15초. 상기 사이클을 30회 반복한 후, 이어서, 72°C에서 5분, 및 4°C에서 추가 사용시까지 인큐베이션시켰다. 5 μ l의 PCR 생성물을 15 μ l의 물과 혼합하고, 2% E-겔(E-gel) 상에서 전개시켰다. 두 클론은 예측 크기에 매칭되었다. 프로메가 맥시 프렙(Promega maxi prep) 키트와 함께, 밤새도록 배양된 배양물을 이용하여 플라스미드 맥시 프렙을 수행하였다.
- [0273] V_{H} 의 pNGH0320으로의 인-퓨전 라이게이션을 사용하여 V_{H} -His 태그 포맷으로 항-프로페르딘 V_{H} 항체를 클로닝하기 위해, 주입에 의한 pNGH0317로의 클로닝을 위한 XhoI 부위와 함께, 라마 항-프로페르딘 라이브러리 pLNJ로부터 V_{H} 파지미드의 증폭을 위한 UDEC 6438-인-퓨전 정방향 프라이머 및 UDEC 6442-인-퓨전 역방향 프라이머를 이용하여 PCR을 사용함으로써 V_{H} 인서트를 생성하였다. 60 μ l PCR 반응물을 위해, 30 μ l 2x퓨전(phusion) PCR 믹스 (NEB M0531 로트: 0211412), 1 μ l의 박테리아 배양물, 0.1 μ l 정방향 프라이머 UDEC 6438 (100 μ M), 0.1 μ l 역방향 프라이머 UDEC 6442 (100 μ M), 및 28.8 μ l H₂O이 총 20 μ l가 되도록 만들었다. PCR 조건은 하기와 같다: 98°C에서 3분, 98°C에서 10초, 52°C에서 15초, 72°C에서 30-60초, 이어서, 72°C에서 5분. 상기 사이클을 30회 반복하고, 4°C에서 추가 사용시까지 유지시켰다. 5 μ l의 PCR 생성물을 15 μ l의 물과 혼합하고, 2% E-겔 상에서 전개시켰다. 모든 클론은 예측 크기에 매칭되었다. 클론을 8개의 반응물에서 풀링하고, 프로메가 위자드® SV 겔(Promega Wizard® SV Gel) 및 PCR 클린-업 시스템(PCR Clean-Up System)을 이용하여 제조사의 설명서에 따라 칼럼 정제를 수행하였다. 프로메가 맥시 프렙 키트와 함께, 밤새도록 배양된 배양물을 이용하여 플라스미드 맥시 프렙을 수행하였다.
- [0274] 인서트의 라이게이션을 위해, 2 μ l의 5x 인-퓨전 HD 엔자임 프리믹스(In-Fusion HD Enzyme Premix) (클론테크(Clontech) 639650 로트: 1501713A), 2.5 μ l의 벡터 pNGH0320 (XhoI/BstEII) 39.1 ng/ μ l (100 ng), 1 μ l의 정제된 PCR 단편 (10-200 ng), 및 4.5 μ l의 물이 라이게이션 반응물을 형성하였다. 라이게이션 반응물을 50°C에서 15분 동안 인큐베이션시켰다.
- [0275] 형질전환을 위해, 스텔라(Stellar)™ 수용능력을 가진 세포 (클론테크)를 사용 직전에 얼음 배스에서 해동시켰다. 해동 후, 세포를 온화하게 혼합하여 확실히 고르게 분포되도록 한 후, 50 μ l의 수용능력을 가진 세포를 14

mL 둥근 바닥 튜브 (팔콘 튜브)로 이동시켰다. 1 μ L (5 ng 미만의 DNA)를 세포에 첨가하였다. 튜브를 얼음 상에서 30 min 동안 놓아 두었다. 이어서, 세포를 42°C에서 정확하게 45 sec 동안 열 충격을 가하였다. 이어서, 튜브를 얼음 상에서 1-2 min 동안 놓아 두었다. SOC 배지를 첨가하여 최종 부피가 500 μ L가 되도록 만들었다 (사용 전 SOC 배지를 37°C로 가온시켰다). 튜브를 37°C에서 1 hr 동안 진탕시키면서 (160-225 rpm) 인큐베이션시켰다. 이어서, 10 μ L의 용액을 카르베니실린을 함유하는 LB 플레이트 상에 배치하였다. 플레이트를 37°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다.

[0276] 각 풀에 대한 24개의 V_{HH} 콜로니 삽입에 대해 콜로니 PCR 스크린을 수행하였다. 각 풀에 대해 총 48개의 클론을 채취하였다. 벡터 pNGH0320.1을 양성 대조군으로서 사용하였다. 정방향 프라이머 UDEC5276 및 역방향 프라이머 UDEC1977을 사용하였다. 20 μ L PCR 반응물을 위해, 단일 콜로니로부터의 DNA를 10 μ L 고 태크 그린 PCR 믹스, 0.2 μ L 정방향 프라이머 (100 μ M), 0.2 μ L 역방향 프라이머 (100 μ M), 및 9.6 μ L H₂O에 첨가하여 총 20 μ L가 되도록 만들었다. PCR 조건은 하기와 같다: 95°C에서 3분, 95°C에서 20초, 50°C에서 20초, 및 72°C에서 1분 15초. 사이클을 30회 반복한 후, 이어서, 72°C에서 5분, 및 4°C에서 추가 사용시까지 유지시켰다. 5 μ L의 PCR 생성물을 15 μ L의 물과 혼합하고, 2% E-겔 상에서 전개시켰다. 48개의 클론 모두 서열 분석을 수행하였다.

[0277] 면역화 편향된 라마 V_{HH} 과지 디스플레이 라이브러리의 예비 스크리닝 결과, 프로페르딘 결합에 대해 ELISA 양성인 192개의 V_{HH} 가 확인되었다. 57개의 V_{HH} 를 클로닝하고, 6x 히스티딘 태그와 함께 발현시켰다. 이들 중 34개의 V_{HH} 는 프로페르딘 결합에 대해 옥테트 양성이었다. 요약은 하기 표 1에 제시되어 있다.

[0278] <표 1>

[0279] 스크리닝 검정법 요약

	비특이적 결합 스크리닝		특이적 결합 스크리닝		발현 및 결합 스크리닝	
	표준 방법	NGS	표준 방법	NGS	표준 방법	NGS
ELISA 양성	293		233		284	
고유 서열 (CDR-H3 중 상이한 a.a. >3)	72	NA	234	NA	90	NA
클로닝 및 발현된 것 (6x히스티딘 태그 포함)	57	NA	NA	NA	NA	NA
옥테트 양성	34	NA	NA	NA	NA	NA
용혈 양성 (정제된 VHH 사용)	4	NA	NA	NA	NA	NA

[0280]

[0281] 4개의 기능성 V_{HH} 가 대체 보체 경로 매개 용혈을 효과적으로 억제시키는 것으로 나타났고, 이는 하기 표 2에 제시되어 있다.

[0282] <표 2>

[0283] 항-프로페르딘 V_{HH} 서열

클론 ID	V_{HH} 서열
AB005	QVQVVESGGGLRQTGGSLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYA DSVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSSEDVAVYYCNALQYDRYGGAEYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 58)
AB006	QVQLAESGGGLVQAGDSLKLSTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKDRELVAEISRVGTTTYAD SVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSSEDVAVYYCNALQYSRYGGAEYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 59)
AB007	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADS VKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGADYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 60)
AB008	QVQLVESGGGLRQTGESLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTTYAD SVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSSEDVAVYYCNALQYDRYGGAEYWGQGTQVTVSG (서열식별번호: 61)

[0284]

[0285] 실시예 2. 인간 프로페르딘에의 항-프로페르딘 V_{HH} 항체의 결합

[0286] 도 1은 동역학적 결합 측정을 옥테트 장치 (포르테바이오 인크.(ForteBio Inc.))에서 수행할 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 모든 세척, 희석 및 측정은 1,000 rpm으로 플레이트를 진탕시키면서, 키네틱(Kinetic) 완충제 (포르테바이오 카탈로그 185032) 중에서 수행되었다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그:18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오틴화된 인간 프로페르딘을 로딩하였다. 회합 단계 동안, 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오틴화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 첨가하였다. 결과는 AB005, AB006, AB007 및 AB008의 인간 프로페르딘에의 결합을 보여준다.

[0287] 도 2는 동역학적 결합 측정을 옥테트 장치 (포르테바이오 인크.)에서 수행할 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 모든 세척, 희석 및 측정은 1,000 rpm으로 플레이트를 진탕시키면서, 키네틱 완충제 (포르테바이오 카탈로그 185032) 중에서 수행되었다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그:18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오틴화된 마우스 프로페르딘을 로딩하였다. 회합 단계 동안, 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오틴화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 첨가하였다. 결과는 AB005, AB006, AB007, 및 AB008의 약한 결합, 또는 비결합을 보여준다.

[0288] 도 3은 동역학적 결합 측정을 옥테트 장치 (포르테바이오 인크.)에서 수행할 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 모든 세척, 희석 및 측정은 1,000 rpm으로 플레이트를 진탕시키면서, 키네틱 완충제 (포르테바이오 카탈로그 185032) 중에서 수행되었다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그:18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오틴화된 시노물구스 프로페르딘을 로딩하였다. 회합 단계 동안, 10 $\mu\text{g/mL}$ 의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오틴화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 첨가하였다. 결과는 시노물구스 프로페르딘에의 AB005, AB006, AB007, 및 AB008의 약한 결합을 보여준다.

[0289] 실시예 3. 대체 보체 용혈 검정법

[0290] 도 4는 토끼 적혈구 (rRBC) 표면 상의 말단 보체-복합체 형성에 기초한, 대체 보체 경로 매개 용혈 검정법의 결과를 보여주는 것이다. 상기 복합체 형성의 결과로서, rRBC는 용해된다. 보체 복합체 형성을 억제시키는 작용제가 세포 용해를 억제시킬 것으로 기대된다. 대체 보체 활성화에 의해 매개되는 세포 용해에 미치는 효과를 평가하기 위해 다양한 항-프로페르딘 항원 결합 단편을 시험하였다. 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 젤라틴 (Gelatin) 베로날 완충제 (GVB)로 40% 정상 인간 혈청을 희석하여 "검정 플레이트"를 제조하였다 (예컨대, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 보충된 2,400 μL 의 GVB 내로 희석된 1,600 μL 의 정상 인간 혈청). 50 μL 의 상기 용액을 검정 플레이트 (폴리스티렌)의 각 웰에 분배하였다. 이어서, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 보충된 GVB 중 50 μL /웰의 2x mAb (예컨대, 항-프로페르딘 Fab)를 0-100 nM 범위의 농도로 적절한 웰에 첨가함으로써 희석 플

레이트 (폴리프로필렌)를 제조하였다. 양성 대조군으로서, 토끼 적혈구를 증류수 중에서 인큐베이션시키고 (세포 용해 100%), 음성 대조군의 경우, 적혈구를 각각 10 mM EDTA 및 10 mM $MgCl_2$ 를 포함하는 GVB 중에서 인큐베이션시켰다 (세포 용해 0%).

[0291] 50 μ l/웰을 희석 플레이트에서 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 다음 단계로 진행시키는 동안, 실온에서 방치하였다. 400 μ l의 rRBC를 4회에 걸쳐 세척하였으며, 매회 세척시, 10 mM EGTA 및 10 mM $MgCl_2$ 로 보충된 1 mL의 GVB를 이용하였다. rRBC를 매회 세척 이후에 2,600 rpm으로 1분 동안 회전시켰다. 최종 세척 후, 10 mM EGTA 및 10 mM $MgCl_2$ 로 보충된 300 μ l의 GVB를 첨가함으로써 rRBC를 400 μ l 부피로 재현탁시켰다. 50 μ l의 세척된 rRBC를 10 mM EGTA 및 10 mM $MgCl_2$ 로 보충된 GVB를 이용하여 1 mL로 재현탁시켰다. 30 μ l의 상기 희석된 용액을 검정 플레이트 중의 100 μ l의 제조된 샘플에 첨가하여 1.5×10^6 개의 세포/웰을 얻었다. 플레이트를 37°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 1,000xg로 5 min 동안 원심분리시키고, 85 μ l의 상청액을 평평한 바닥의 96 웰 플레이트로 옮겼다. 415 nm에서 OD를 측정하여 용혈을 측정하였다. 농도 함수로서 415 nm에서 (무손상 세포의 용해에 기인하여) 광산란이 점진적으로 감소하는 것으로 측정되었다. 계산을 위해, 항-프로페르딘 V_{HI} 각 농도에서 전체 억제제를 계산하였고, 그 결과는 열거되지 않은 대조군 대비 백분율(%)로서 표시하였다.

[0292] **실시예 4.** 프로페르딘에의 1가 항-프로페르딘 V_{HI} 항체의 결합 동역학적 성질

[0293] 도 6에서, 항-프로페르딘 V_{HI} 항체 AB007 및 AB008을 각각 공지된 농도로 고정화된 센서 표면 상에서 유동시켰다. 센서그램으로 시간 대비 반응 수준 (RU)을 플로팅하였다.

[0294] 항-프로페르딘 V_{HI} 항체의 결합 친화도를 측정하였다. 결과는 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0295] <표 3>

[0296] 결합 동역학적 성질

샘플		k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Chi^2	
AB007		1.04e6	3.59e-4	3.44e-10	0.36	
AB008		2.11e6	1.69e-3	8.03e-10	5.29	
샘플	항원	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Chi^2	코멘트
AB009	인간 프로페르딘	1.69E+06	4.33E-05	2.55E-11	0.18	적합
AB010	인간 프로페르딘	1.09E+07	7.17E-05	6.59E-12	0.11	적합

[0297]

[0298] **실시예 5.** 프로페르딘에의 이중특이적 항-프로페르딘 항체의 결합 동역학적 성질 및 대체 보체 용혈 검정법

[0299] 링커를 이용하여 항-알부민 구축물에 연결된 상기 기술된 항-프로페르딘 구축물에 기초하여 이중특이적 구축물을 생성하였다. 프로페르딘에의 결합 및 대체 보체 용혈을 상기 기술된 것과 유사한 검정법으로 측정하였다. 구축물의 서열은 하기 표 4에 제시되어 있다.

[0300] <표 4>

[0301] 항-프로페르딘 구축물 서열

분자	설명	AA 서열
TPP-2225	항-알부민 LVP058 (G4S) ₃ 링커	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVPKTKYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVE SGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGT TVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGG ADYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 45)
TPP-2951	인간화 항-알부민 LVP058 (G4S) ₃ 링커 (7-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVPKTKYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTT VYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGA DYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 46)
TPP-3071	항-알부민 LVP058 (G4D) ₂ (G4) 링커	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVPKTKYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGDGGGGDGGGGGEVQLVESG GGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGAD YWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 47)
TPP-3072	항-알부민 LVP058 (G4E) ₂ (G4) 링커	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVPKTKYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGEGGGEGGGEGGGGEVQLVESG GGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYKHHGGAD YWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 48)
TPP-3261	인간화 항-알부민 LVP058 (G4S) ₃ 링커 (3-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVPKTKYDYDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWVRQAPGKQRELVSEISRVGTT VYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYKHHGGA DYWGQGTLLTVSS (서열식별번호: 49)

[0302]

분자	설명	AA 서열
TPP-3341	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4D) ₂ (G4) 링커 (7-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYWGQGTLLVTVSSGGGGDGGGGDGGGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTLLVTVSS (서열식별번호: 50)
TPP-3342	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4E) ₂ (G4) 링커 (7-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYWGQGTLLVTVSSGGGGEGGGGEGGGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTLLVTVSS (서열식별번호: 51)
TPP-3343	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4D) ₂ (G4) 링커 (3-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYWGQGTLLVTVSSGGGGDGGGGDGGGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWVRQAPGKQRELVEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTLLVTVSS (서열식별번호: 52)
TPP-3344	인간화 항- 알부민 -LVP058 (G4E) ₂ (G4) 링커 (3-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYWGQGTLLVTVSSGGGGEGGGGEGGGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISIIHMAWVRQAPGKQRELVEISRVGTTV YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTLLVTVSS (서열식별번호: 62)
TP-2221	침묵 인간 Fc 상의 LVP058_hG2-G4 - V _{HH}	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQTVSSRKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSL GK (서열식별번호: 53)

[0303]

분자	설명	AA 서열
TP-2222	C1q 결합부 부재의 인간 Fc 상의 LVP058_ hG1_noC1q -V _{HH}	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQVTVSSPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열식별번호: 54)
TPP-2224	LVP058 (G4S) ₃ - 항-Alb - 텐덤 V _{HH}	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAINWQKTATYA DSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVWAPKTQYDY DYWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 55)
TPP-2223	C1q 결합 도메인 부재의 항- 프로페르딘 대조 항체	경쇄 서열: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISFFLNWYQQKPKGAPKLLIYYT SRYHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQHGNTLPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (서열식별번호: 56) 중쇄 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYPHWWRQAPGQGLEWM GFIDPGGGYDEPDERFRDRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCA RRGGGYLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK (서열식별번호: 57)

[0304]

[0305]

도 7은 옥테트 장치 (포르테바이오 인크.)에서 수행된 동역학적 결합 측정을 보여주는 것이다. 모든 세척, 희석 및 측정은 1,000 rpm으로 플레이트를 진탕시키면서, 키네틱 완충제 (포르테바이오 카탈로그 185032) 중에서 수행되었다. 스트렙타비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그:18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오틴화된 인간 프로페르딘을 로딩하였다. 회합 단계 동안, 10 µg/mL의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오틴화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 첨가하였다. 결과는 TPP-2225, TPP-2591, TPP-3071, TPP-3072, TPP-3261의 인간 프로페르딘에의 결합을 보여준다. 본 결과는 모든 구축물이 인간 프로페르딘에 강력하게 결합하였다는 것을 보여준다.

[0306]

도 8a-도 8b는 토끼 적혈구 (rRBC) 표면 상의 말단 보체-복합체 형성에 기초한, 대체 보체 경로 매개 용혈 검정법의 결과를 보여주는 것이다. 상기 복합체 형성의 결과로서, rRBC는 용해된다. 보체 복합체 형성을 억제시키는 작용제가 세포 용해를 억제시킬 것으로 기대된다. 대체 보체 활성화에 의해 매개되는 세포 용해에 미치는 효과를 평가하기 위해 다양한 이중특이적 항-프로페르딘 항원 결합 구축물을 시험하였다. 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl₂로 젤라틴 베로날 완충제 (GVB)로 40% 정상 인간 혈청을 희석하여 "검정 플레이트"를 제조하였다 (예컨대, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl₂로 보충된 2,400 µl의 GVB 내로 희석된 1,600 µl의 정상 인간 혈청). 50 µl의 상기 용액을 검정 플레이트 (폴리스티렌)의 각 웰에 분배하였다. 이어서, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl₂로 보충된 GVB

중 50 μL /웰의 2x mAb (예컨대, 항-프로페르딘 Fab)를 0-100 nM 범위의 농도로 적절한 웰에 첨가함으로써 희석 플레이트 (폴리프로필렌)를 제조하였다. 양성 대조군으로서, 토끼 적혈구를 증류수 중에서 인큐베이션시키고 (세포 용해 100%), 음성 대조군의 경우, 적혈구를 각각 10 mM EDTA 및 10 mM MgCl_2 를 포함하는 GVB 중에서 인큐베이션시켰다 (세포 용해 0%).

[0307] 50 μL /웰을 희석 플레이트에서 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 다음 단계로 진행시키는 동안, 실온에서 방치하였다. 400 μL 의 rRBC를 4회에 걸쳐 세척하였으며, 매회 세척시, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 보충된 1 mL의 GVB를 이용하였다. rRBC를 매회 세척 이후에 2,600 rpm으로 1분 동안 회전시켰다. 최종 세척 후, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 보충된 300 μL 의 GVB를 첨가함으로써 rRBC를 400 μL 부피로 재현탁시켰다. 50 μL 의 세척된 rRBC를 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl_2 로 보충된 GVB를 이용하여 1 mL로 재현탁시켰다. 30 μL 의 상기 희석된 용액을 검정 플레이트 중의 100 μL 의 제조된 샘플에 첨가하여 1.5×10^6 개의 세포/웰을 얻었다. 플레이트를 37°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 1,000xg로 5 min 동안 원심분리시키고, 85 μL 의 상청액을 평평한 바닥의 96 웰 플레이트로 옮겼다. 415 nm에서 OD를 측정하여 용혈을 측정하였다. 농도 함수로서 415 nm에서 (무손상 세포의 용해에 기인하여) 광산란이 점진적으로 감소하는 것으로 측정되었다. 계산을 위해, 항-프로페르딘 항체 구축물 각 농도에서 전체 억제율(%)을 계산하였고, 그 결과는 열거되지 않은 대조군 대비 백분율(%)로서 표시하였다. 도 8a-도 8b는 인간 (도 8a) 및 시노몰구스 (도 8b) 혈청에서의 TPP-2221, TP-2222, TP-2223, TP-2224, 및 TP-2225에 의해 매개되는 용혈을 보여주는 것이다. 대조군 항체는 항-프로페르딘 항체이다. 도 9a-도 9b는 인간 (도 9a) 및 시노몰구스 (도 9b) 혈청에서의 TPP-2225, TPP-2951, TPP-3261, TPP-3071, 및 TPP-3072에 의해 매개되는 용혈을 보여주는 것이다.

[0308] 도 10a-도 10b, 도 11a-도 11b, 및 도 12a-도 12b는 인간 및 시노몰구스 프로페르딘에의 TPP-3261, TPP-2951, 및 TPP-2225의 결합 동역학적 성질을 보여주는 것이다.

[0309] 각 구축물에 대한 결합 친화도 및 IC50 값은 하기 표 5-9에 제시되어 있다.

[0310] <표 5>

[0311] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	IC50 (nM)	설명
항-프로페르딘 대조	14.6-15.4	항-프로페르딘
TPP-2221	7.1-8.4	LVP058_hG2-G4
TPP-2222	5.1-5.8	LVP058_hG1_noC1q
TPP-2223	8.4-13.4	항-프로페르딘 hG1_noC1q
TPP-2224	13.9-15.8	LVP058-항-Alb
TPP-2225	11.6-12.9	항-Alb-LVP058

[0312]

[0313] <표 6>

[0314] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	친화도 pH7.4 (nM)	인간 IC50 (nM)	시노물구스 IC50 (nM)	설명
TPP-2225	1.72E-10	20.04 내지 64.49	11.19 내지 12.3	비-인간화 (G4S)3 링커
TPP-2951	3.01E-10	----	13.76 내지 15.89	인간화 (7 복귀 돌연변이)
TPP-3261	4.85E-10	28.82 내지 30.96	14.8 내지 23.83	인간화 (3 복귀 돌연변이)
TPP-3071	-----	22.28 내지 29.36	10.66 내지 14.58	비-인간화 (G4D)2 G4 링커
TPP-3072	-----	----	13.06 내지 18.65	비-인간화 (G4E)2 G4 링커

[0315]

[0316] <표 7>

[0317] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	인간 프로페르딘		시노물구스 프로페르딘		인간 알부민		시노물구스 알부민	
	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0	pH 7.4	pH 6.0
TPP-2225	1.72E-10	2.571E-9	1.979E-9	부적합	7.74e-10	6.46e-10	7.07e-9	2.30e-9
TPP-2951	3.01E-10		2.33E-9					
TPP-3261	4.85E-10		3.08E-9					

[0318]

[0319] <표 8>

[0320] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질.

분자	프로페르딘 유형	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _D (M)	Chi ²	코멘트
TPP3261	인간	1.72e6	8.34e-4	4.85e-10	0.07	적합
TPP3261	시노물구스	1.91e6	5.87e-3	3.08e-9	0.24	적합
TPP2951	인간	1.78e6	5.74e-4	3.22e-10	0.06	적합
TPP2951	시노물구스	1.82e6	4.26e-3	2.33e-9	0.17	적합

[0321]

[0322] <표 9>

[0323] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	프로페르딘 유형	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Chi^2	코멘트
TPP2225	인간	2.03e6	3.49e-4	1.72e-10	0.04	적합
TPP2951	인간	1.88e6	5.67e-4	3.01e-10	0.05	적합

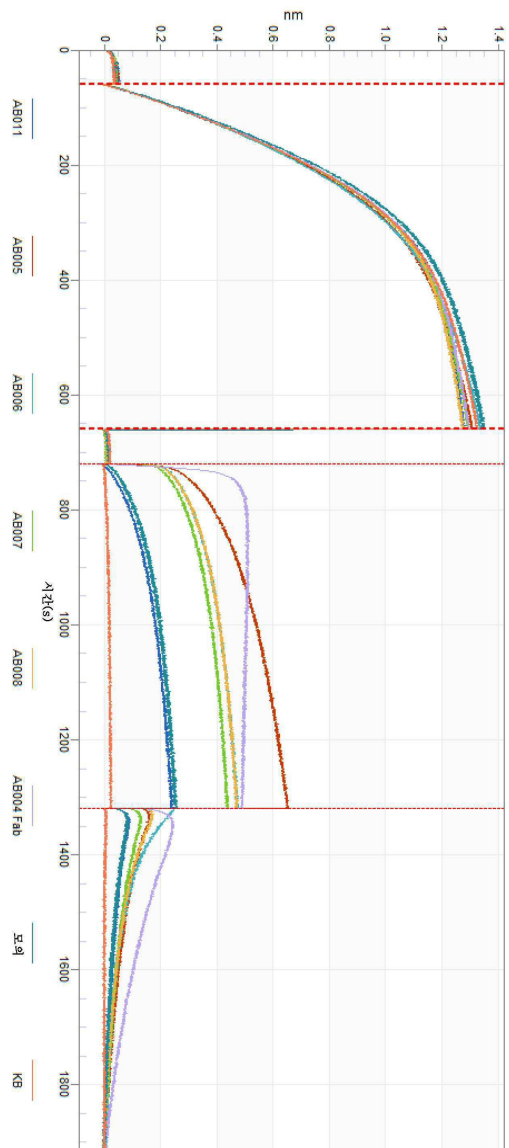
[0324]

[0325] 다른 실시양태

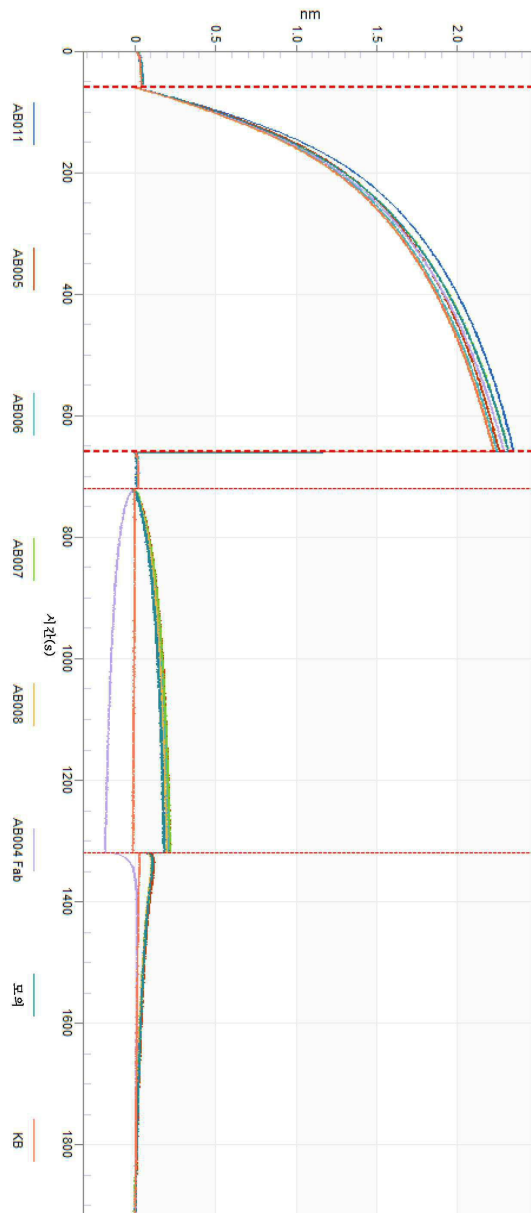
[0326] 본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원은, 마치 각각의 독립된 공개 문헌 또는 특허 출원이 참조로 인용되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 같은 정도로 본원에서 참조로 포함된다.

[0327] 본원에 기술된 조성물 및 방법은 추가 변형(들)될 수 있고, 본 기술내용은 일반적으로, 본원 상기에 기술된 필수적인 특징에 적용될 수 있는, 관련 기술분야 내에서 공지되어 있거나, 관행 범위 내에 포함되어 있는 본 개시 내용으로부터의 이탈을 비롯한, 본원에 개시된 원리에 따른 임의의 변형, 용도 또는 개조를 포함하는 것으로 의도되며, 본 청구범위의 범주를 따른다는 것을 이해할 것이다.

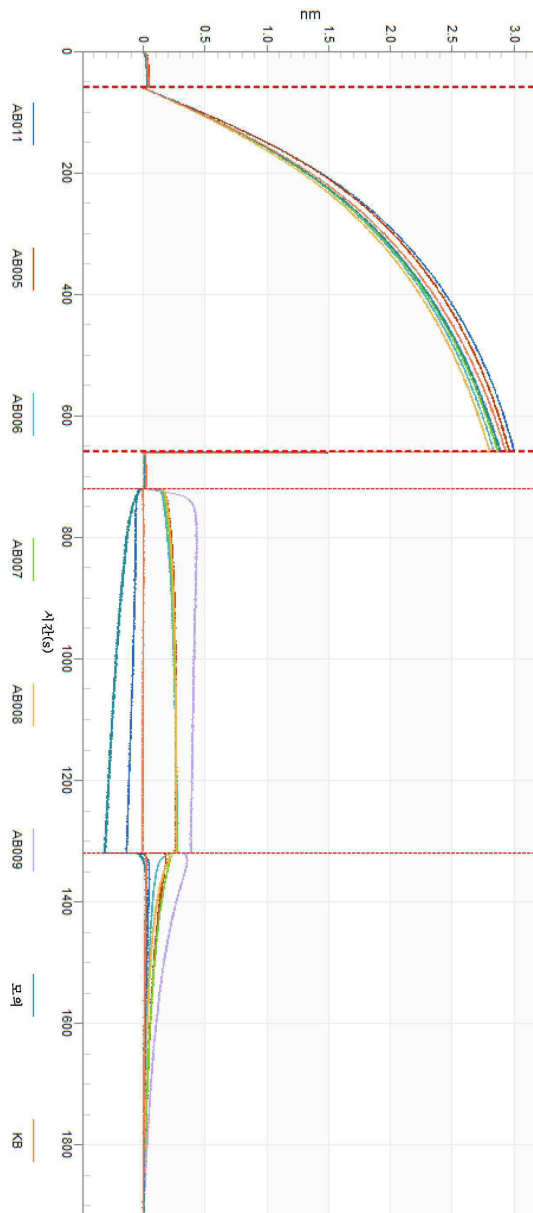
도면
도면1



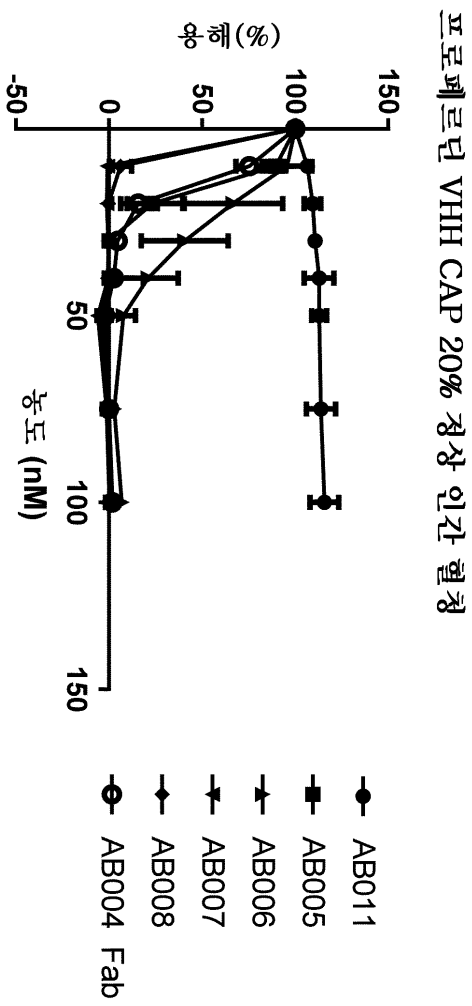
도면2



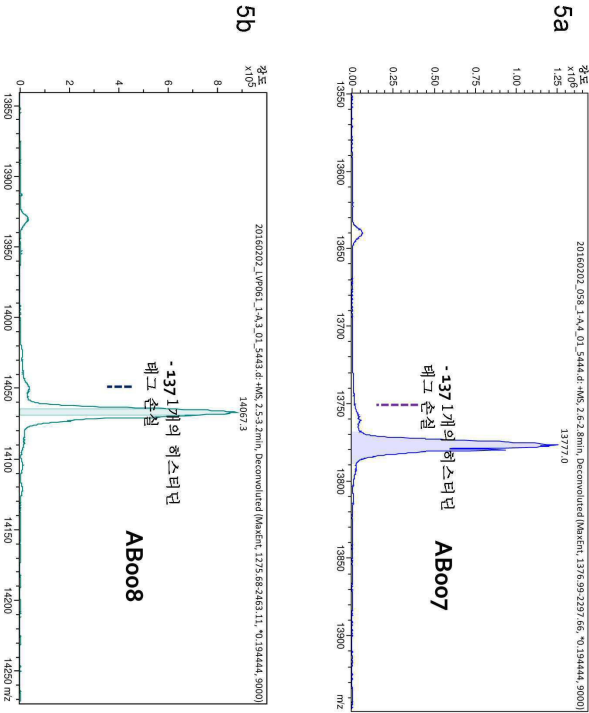
도면3



도면4



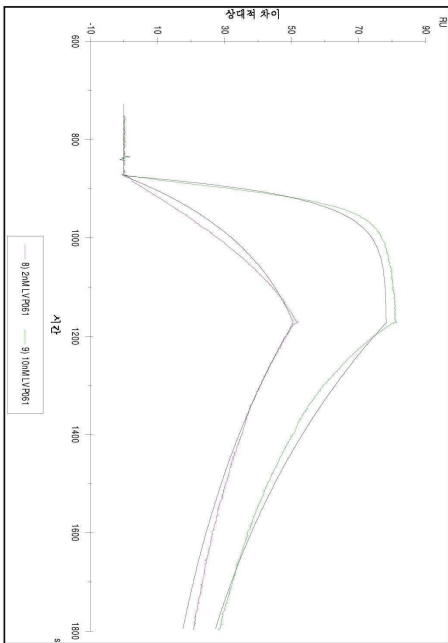
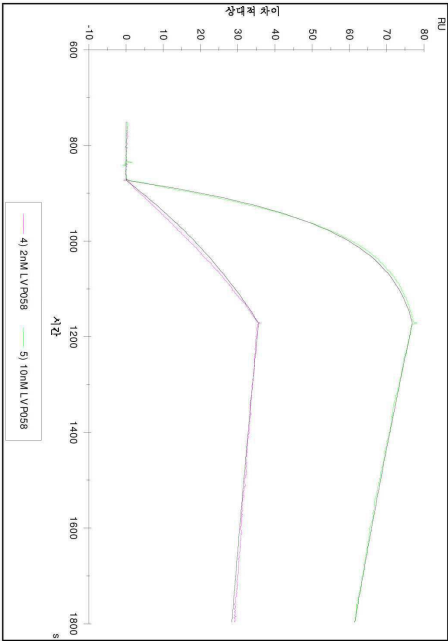
도면5



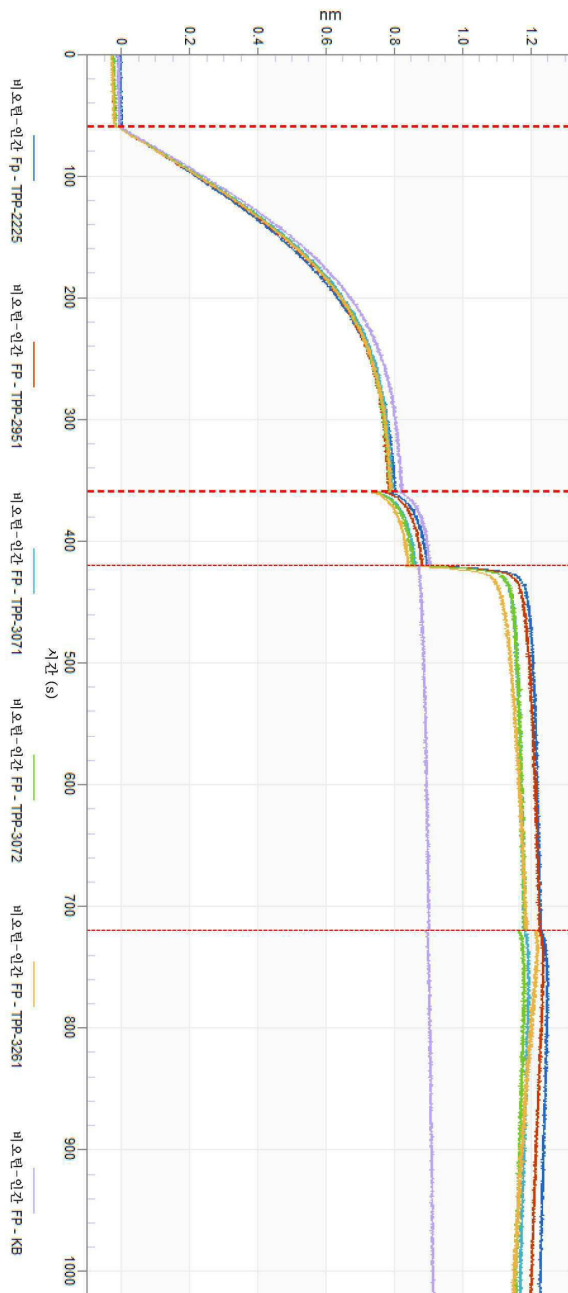
5c

분자	이론치		실험치	
	MW (Da)	MW (Da)		ppm
AB007		13778.3	13777.0	-94.4
AB008		14068.6	14067.3	-92.4

도면6



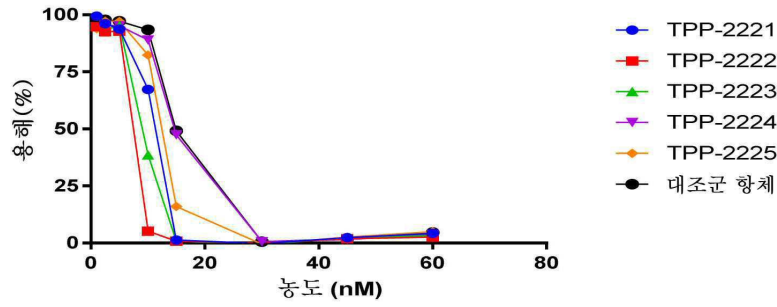
도면7



도면8

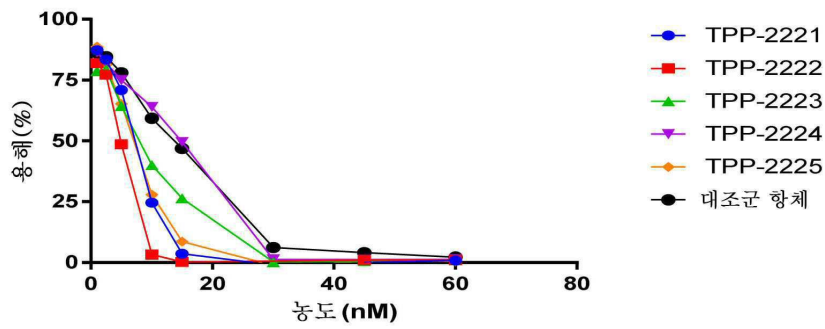
8a

CAP 용혈 20% 인간 혈청 (15' 37도)

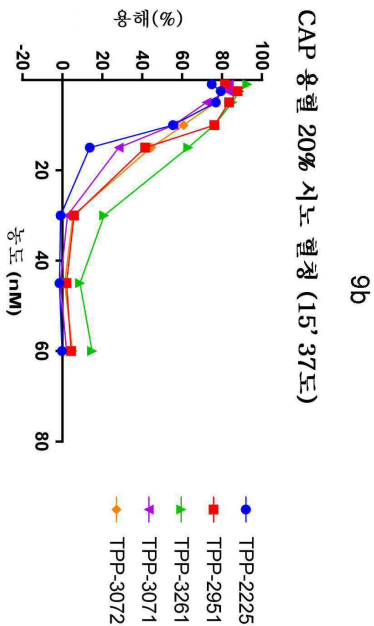
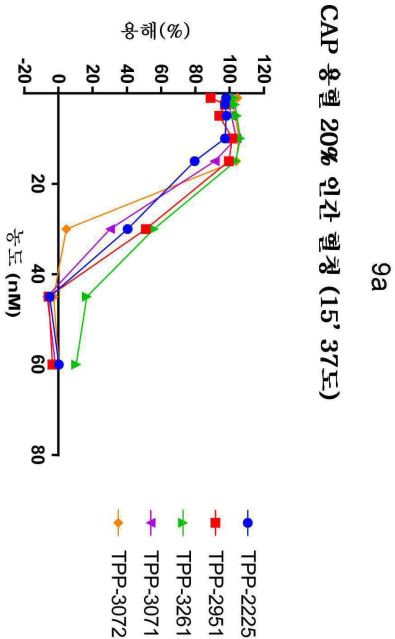


8b

CAP 용혈 20% 시노 혈청 (15' 37도)

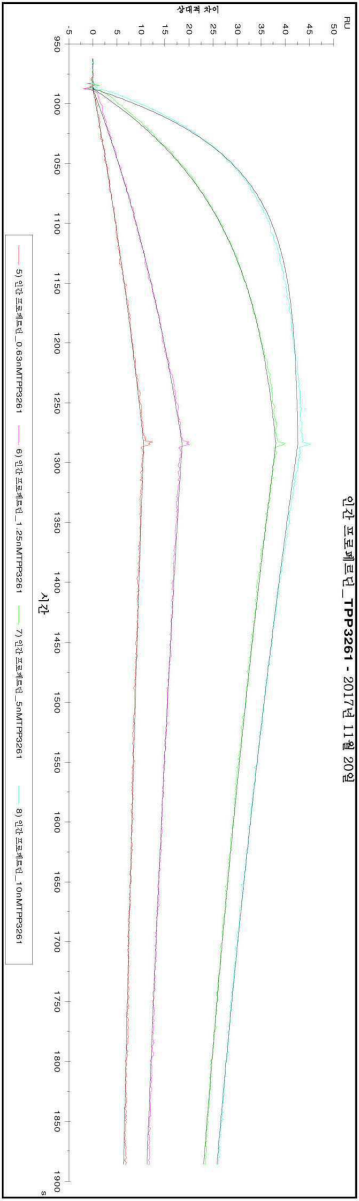


도면9

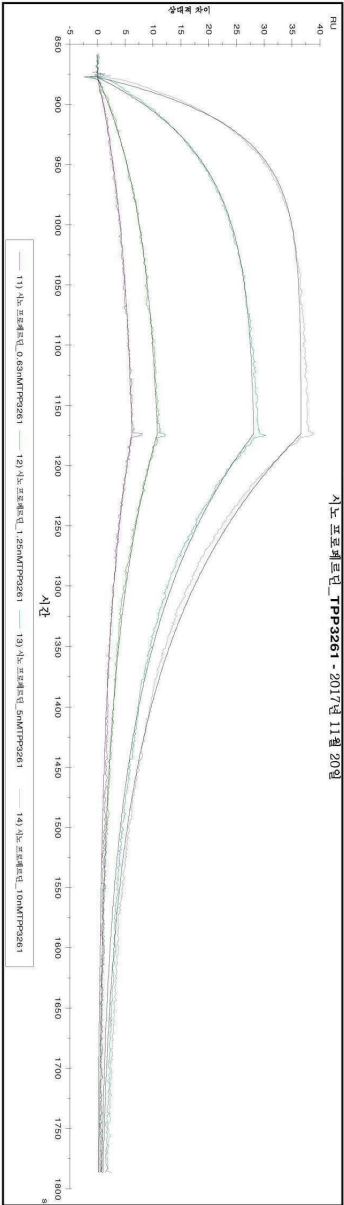


도면10

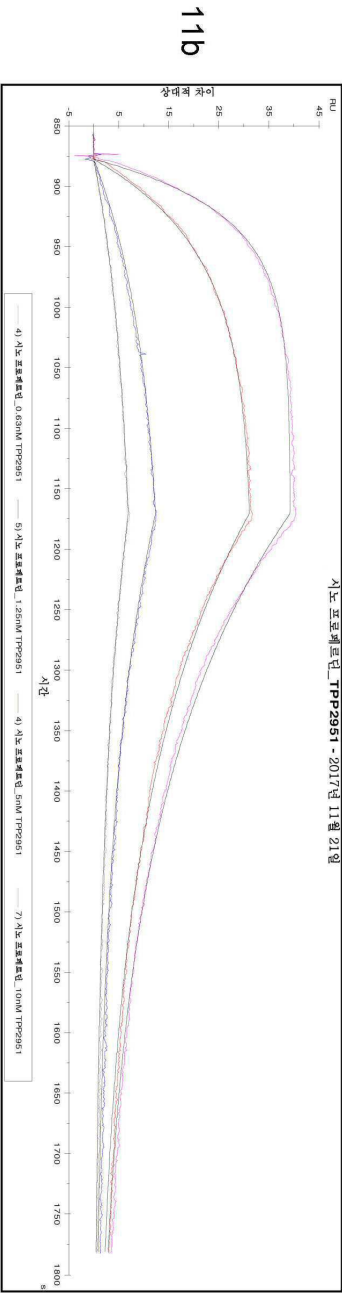
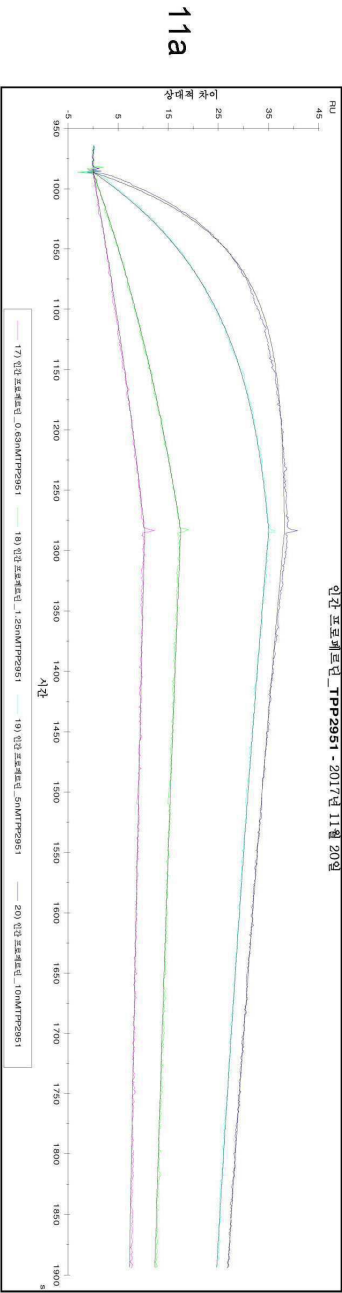
10a



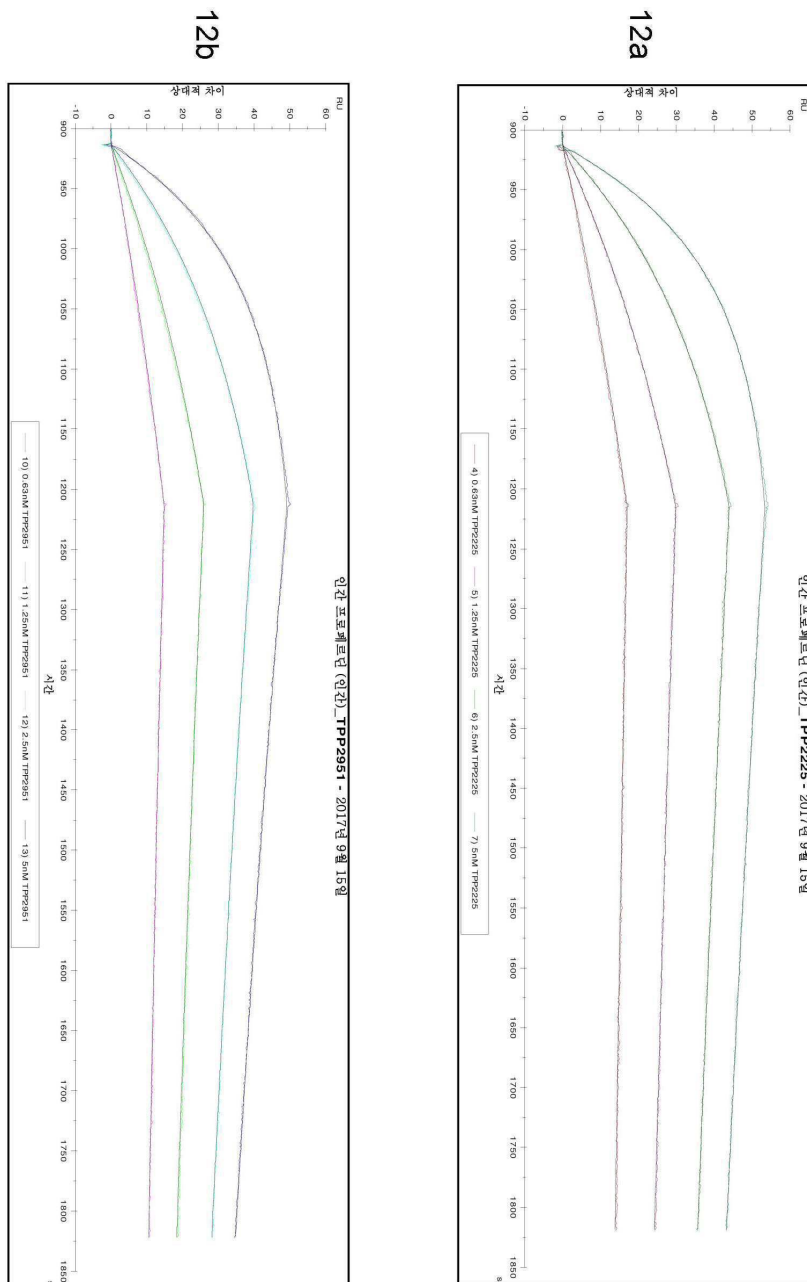
10b



도면11



도면12



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.
 SHERIDAN, Douglas L.
 TAMBURINI, Paul P.
 MACK, Taneisha Ann-Tanara
 VOGTLI, Walter C.

<120> MONOVALENT ANTI-PROPERDIN ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS

<130> 51196-003W02
 <140> PCT/US18/15985
 <141> 2018-01-30
 <150> US 62/452,187
 <151> 2017-01-30
 <160> 101
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 1

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5
 <210> 2
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 2

Gly Gly Ser Gly

1
 <210> 3
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 3

Ser Gly Gly Gly

1
 <210> 4
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly

1 5 10

<210> 7

<400> 7

000

<210> 8

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Leu Cys Gln Pro Cys Arg Ser Pro Arg Trp Ser Leu Trp Ser Thr Trp

1 5 10 15

Ala Pro Cys Ser Val Thr Cys Ser Glu Gly Ser Gln Leu Arg Tyr Arg

20 25 30

Arg Cys Val Gly Trp Asn Gly Gln

35 40

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

9

Gly Arg Ile Phe Glu Val Asn Met Met Ala

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Cys, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Met, Asn, Pro, Gln,
Ser, Thr, Val, Trp, or Tyr

<400> 10

Arg Val Gly Thr Thr Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asn, Cys, Gln, His, Met, Ser, Thr, Trp, or Tyr

<400> 11

Leu Gln Tyr Xaa Arg Tyr Gly Gly Ala Glu Tyr

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

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

1 5 10

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Leu Gln Tyr Asp Arg Tyr Gly Gly Ala Glu Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Leu Gln Tyr Ser Arg Tyr Gly Gly Ala Glu Tyr

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

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

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Leu Gln Tyr Glu Lys His Gly Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Pro Ile His

1 5 10

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Phe Ile Asp Pro Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Pro Asp Glu Arg Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Arg Gly Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr

1 5

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Phe Phe Leu Asn

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Tyr Thr Ser Arg Tyr His Ser

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 23

Gln His Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Ala Ser Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Asn Lys Asp Tyr Tyr Thr Asn Tyr Asp Phe Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 27

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Phe Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

His Gln Tyr Leu Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Trp Ile Glu

1 5 10

<210> 31

<211> 17

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Ile Asn His Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Glu Gly Leu Asp Tyr

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

Asp Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Phe Thr

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His

1 5 10

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Asn Lys Asp Phe Tyr Ser Asn Tyr Asp Tyr Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 39

Gly Tyr Thr Xaa Thr Ala Tyr Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

Ser Gly Trp Asp Glu Asp Tyr Ala Met Asp Phe

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

His Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Gln His His Tyr Gly Pro Pro Pro Thr

1 5

<210> 45

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Gln Leu Val

130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

145 150 155 160

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Thr Leu Gln Met Asn Ser Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser

<210> 46

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

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

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

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

<210> 47

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

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

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

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

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

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

 245 250 255

<210> 48

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Glu

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

145 150 155 160

Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala Trp Tyr Arg Gln

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Thr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240

Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

<210> 49

<211> 257

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr
 20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 130 135 140

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala Trp Val Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

His Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

245 250 255

Ser

<210> 50

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp
115 120 125
Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

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

210 215 220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His
225 230 235 240
Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 51

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Glu
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
 130 135 140

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

 Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240
 Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255

 <210> 52
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 52

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

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

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

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

195 200 205
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His
225 230 235 240

Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 53

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

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

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

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

180 185 190

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

325 330 335

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

340 345

<210> 54

<211> 351

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Leu Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile

20 25 30

Ile His Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu
 35 40 45
 Val Ala Glu Ile Ser Arg Val Gly Thr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Thr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 115 120 125
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 130 135 140
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 145 150 155 160
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 165 170 175
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 180 185 190
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 195 200 205
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 210 215 220
 Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 245 250 255
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 260 265 270
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

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

340 345 350

<210> 55

<211> 258

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

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

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

130 135 140
 Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 145 150 155 160
 Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro
 165 170 175
 Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala
 180 185 190
 Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 195 200 205
 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 210 215 220
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys
 225 230 235 240

Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255
 Ser Ser

<210> 56

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Phe Phe
 20 25 30

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Gly Asn Thr Leu Pro Trp

65 70 75 80

85 90 95

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

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

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Arg Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Ile Phe Glu Val Asn
20 25 30

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

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

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

<210> 59

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

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

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

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

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

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

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

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Leu Gln Tyr Asp Arg Tyr Gly Gly Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Gln Val Thr Val Ser Gly

115

<210> 62

<211> 256

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Val Ser Asn Tyr

20

25

30

Ala Ala Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ser Ala Ile Asn Trp Gln Lys Thr Ala Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Ala Val Phe Arg Val Val Ala Pro Lys Thr Gln Tyr Asp Tyr Asp Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Glu

115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 130 135 140
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 145 150 155 160
 Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala Trp Val Arg Gln
 165 170 175
 Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ser Glu Ile Ser Arg Val Gly
 180 185 190
 Thr Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 195 200 205
 Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 210 215 220
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Gln Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240
 Gly Gly Ala Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

Gly Gly Gly Gly Asp

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

Gly Gly Gly Gly Glu

1 5

<210> 65
 <211> 40
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 65
 gtcaccgtgt cgagccatca tcaccatcat cactgatgag 40

<210> 66
 <211> 45
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 66
 aatttcacac attgtcacac atcacctta tagtcgctcg acacg 45

<210> 67
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 67
 gtccactccc tcgaggcgca gctgggtggag tctggg 36

<210> 68
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 68
 gctcgacacg gtgacctggg tcccctggcc cca 33

<210> 69
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 69

cataatagct gacagactaa cagactg

27

<210> 70

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

cgaacaagc gctcatgagc ccgaagt

27

<210> 71

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Gly Trp Asn Gly Glu Gly Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly

115 120

<210> 72

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Leu Asn Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Val Ser Asp Asp Ser Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Val Asp Ser Ala Pro Leu Tyr Gly Asp Tyr Val Cys Lys Pro Leu

100 105 110

Glu Asn Glu Tyr Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Gly

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

 100 105 110
 Gln Val Thr Val Ser Gly

 115

<210> 74

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ser Tyr

 20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ile Val

 35 40 45

Ala Gly Leu Ser Trp Ser Gly Gly Asn Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ile Gly Pro Lys Leu Thr Thr Gly Pro Thr Ala Tyr Arg Tyr Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 75

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu His Ser Thr Arg Tyr Ser Gly Phe Tyr Tyr Tyr Thr Arg

100 105 110

Gly Glu Thr Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Gly

<210> 76

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Leu

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gln Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Ser Thr Met Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Leu Asp Ser Arg Tyr Ser Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gly

<210> 77

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45
Ala Ala Ile Thr Trp Asp Gly Ala Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Gly

<210> 78

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Gly

<210> 79

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

Gln Val Gln Leu Ile Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Gly Thr Phe Ser Arg Phe

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Thr Thr Thr Arg Tyr Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gly

<210> 80

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

Gln Val Leu Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Glu Arg Thr Gly Gly
1 5 10 15

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

Ser Met Thr Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Phe Leu
35 40 45

Gly Thr Ile Thr Glu Glu Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
85 90 95

Ala Asn Leu Ile Ser Ser Glu Asp Arg Thr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 81

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Gly Thr Val Gly Asp Tyr
20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ile
35 40 45

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

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asp Ser Val Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Ala Arg Arg Asp Tyr Ser Phe Glu Val Val Pro Tyr Asp Tyr Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly

115 120

<210> 82

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Asn Arg Ile Arg

20 25 30

Ile Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Gly

115

<210> 83

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 83

Gln Val Arg Leu Thr Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Tyr Gly Thr

1 5 10 15

Asn Leu Thr Leu Thr Cys Val Ala Ser Gly Leu Ile Ser Thr Arg Asn

20 25 30

Lys Met Gly Trp Phe Arg Arg Arg Ser Gly Gly Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Leu Tyr Leu Gln Met Thr Ala Val Lys Pro Glu Asp Thr Gly Phe

85 90 95

Tyr Trp Cys Ala Ser Gly Thr Ser Leu Phe Gly Ala Ser Arg Arg Glu

100 105 110

Asp Asp Phe Asn Ala Trp Gly Val Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ala

115 120 125

<210> 84

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ala

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45
Ser Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Val

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

<210> 85

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

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

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

Gly Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 86

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ala

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Gln Gly Asn Trp Tyr Thr Glu Glu Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Gly

115

<210> 87

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

<210> 88

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Tyr Thr Trp Asn Thr Glu Asn Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Met Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn Ala
85 90 95
Asp Ile Thr Tyr Ala Asn Gly Arg Phe Asn Asp Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Gln Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 89
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 89
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Glu Glu Thr Ser Lys Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Met Met
100 105 110
Gly Asp Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125
Gly

<210> 90

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Asn	Leu	Lys	Pro
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Ala	Asp	Ser
Ser	Ala	Gly	Tyr
Tyr	Ser	Gly	Phe
Asp	Tyr	Tyr	Ser
100	105	110	
Ala	Ala	Thr	Pro
Tyr	Asp	Leu	Trp
Gly	Gln	Gly	Thr
Gln	Val	Thr	Val
115	120	125	
Ser	Gly		
130			

<210> 91

<211> 125

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Asp Tyr Tyr Ala Ile
20 25 30
Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ser Cys
35 40 45
Met Ser Arg Thr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Leu
85 90 95
Asp Arg Ser Tyr Pro Thr Gly Gly Ile Ser Cys Leu Phe Gly Asp Phe
100 105 110
Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly

115 120 125

<210> 92

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

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

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

Ala Ala Ser Thr Arg Gly Trp Tyr Gly Thr Gln Glu Asp Asp Tyr Asn
100 105 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly
115 120

<210> 93

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Thr Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Ser Gly Phe Tyr Tyr Tyr Glu Asp

100 105 110

Asn Lys Ser Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 94

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Arg Thr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

His Phe Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 95

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Arg Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Gly Ser Gly Arg Tyr Ser Gly Met Glu Tyr Tyr Asn Arg
100 105 110

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

Ser

<210> 96

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

Gln Val His Met Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Phe Ser Cys Ala Ala Ser Gly Asn Ile Phe Thr Ile Ser
20 25 30

Thr Leu Asp Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Trp Arg Tyr Ser Asp Asp Tyr Arg Gly Arg Val Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly
115 120

<210> 97

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Pro Met Phe Ser Arg Leu

20 25 30

Ala Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Val Ile Asn Trp Ser Gly Ser Ala Asp Phe Tyr Thr Asn Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Gln Asn Pro Leu Thr Leu Arg Thr Gly Val Arg Asp Val

100 105 110

Gly Arg Gln Trp Gly Gln Gly Thr Glu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 98

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Glu Glu Pro Ser Tyr Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Met Met
100 105 110

Gly Asp Ser Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser
115 120 125

Gly

<210> 99

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Glu Ser Thr Asn Tyr Ala Thr Phe Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ala Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Ser
65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Ala

1

5

<210> 101

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

15