



공개특허 10-2023-0173731



(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  
쉐리단, 더글라스 엘.  
미국 06405 코네티컷주 브랜포드 웜웨이 로드 33  
탐부리니, 폴 피.
- (74) 대리인  
양영준, 김영

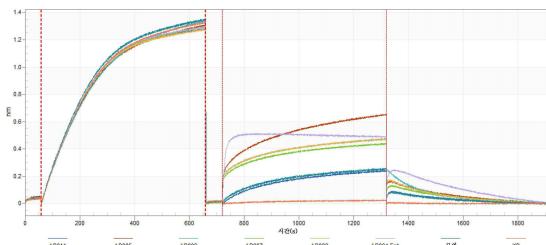
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 1가 항-프로페르딘 항체 및 항체 단편

### (57) 요 약

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

### 대 표 도



(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, 타네이샤 앤-타나라

미국 06424 코네티컷주 이스트 햄프턴 제이콥슨 팜

로드 23

뵈그틀리, 월터 씨.

미국 06419 코네티컷주 퀸팅워스 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 일부만에 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 혜모글로빈뇨 (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 유도 할 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 활성의 억제 또는 조정은 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 카렐리드 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 LCQPCRSRPSLWSTWAPCSVTCSEGSQLRYRRCVGWNGQ (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 GRIFEVNMMA (서열식별번호: 9)를 포함하는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 RVGTTX<sub>1</sub>YADSVKG (서열식별번호: 10) (여기서, X<sub>1</sub>은 극성 또는 비극성 아미노산이다)를 포함하는 CDR-H2; 및 c) 아미노산 서열 LQYX<sub>2</sub>RYGGALEY (서열식별번호: 11) (여기서, X<sub>2</sub>는 극성 아미노산이다)를 포함하는 CDR-H3으로부터 선택되는 적어도 하나의 CDR 또는 3개의 CDR 모두를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H2는 아미노산 서열 RVGTTVYADSVKG (서열식별번호: 12)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYDRYGGAEY (서열식별번호: 12)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H2는 아미노산 서열 RVGTTTYADSVKG (서열식별번호: 15)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYSRYGGALEY (서열식별번호: 14)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYDRYGGAEY (서열식별번호: 13)를 포함한다. 특정 실시양태에서, CDR-H3은 아미노산 서열 LQYSRYGGALEY (서열식별번호: 14)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 단편은 하기 서열: a) 아미노산 서열 GRISSIIHMA (서열식별번호: 16)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 RVGTTVYADSVKG (서열식별번호: 12)를 가지는 CDR-H2; 및 c) LQYEKHHGADY (서열식별번호: 17)를 가지는 CDR-H3을 포함하는 3개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체는 하기 서열: a) 아미노산 서열 GYIFTNYPIH (서열식별번호: 18)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 FIDPGGGYDEPDERFRD (서열식별번호: 19)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 RGGGYYLDY (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 GFSLTTYGVH (서열식별번호: 24)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 VIWSGGDTDYNASFIS (서열식별번호: 25)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 NKDYYTNYDFTMDY (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 GFSLTSYGVH (서열식별번호: 36)를 가지는 CDR-H1; b) 아미노산 서열 VIWSGGSTDYNAAFIS (서열식별번호: 37)를 가지는 CDR-H2; c) 아미노산 서열 NKDFYSNYDFTMDY (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 GYXTAYGIN (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 혜모글로빈뇨 (PNH), IgA 신증 (버거씨병), 천식 (예컨대, 중증 천식), C3 사구체병증 (C3G), 고세병, 화농성 한선염, 베체트병, 중화상, 조기 폐혈증, 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), 포도막 염, 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, 류마티스성 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]

EVQLVESGGGLVKPGGLSLRLSCAASGRPVSNYAAWFQRQAPGKEREVSAIWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVV  
APKTQYDYDWGQGTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSLEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKG  
RFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 45)를 포함한다.

[0009]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

[0010]

EVQLVESGGGLVKPGGLSLRLSCAASGRPVSNYAAWFQRQAPGKEREVSAIWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVV

APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGSGGGGGSEVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKERELVSE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT TVSS (서열식별번호: 46)를 포함한다.

[0011] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGDDGGGGGEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVAE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT QTVSS (서열식별번호: 47)를 포함한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGEGGGGEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVAE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT QTVSS (서열식별번호: 48)를 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGSGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVSE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT TVSS (서열식별번호: 49)를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGDDGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKERELVSE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT LTVSS (서열식별번호: 50)를 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGEGGGGEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKERELVSE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT LTVSS (서열식별번호: 51)를 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVV APKTQYDYZWGGTLTVSSGGGDDGGGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVSE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGADYWGQGT LTVSS (서열식별번호: 52)를 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열:

LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVAE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE KHGADYWGQGT QTVSSRKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSGK (서열식별번호: 53)를 포함한다.

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

LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVAE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE KHGADYWGQGT QTVSSPKSCDKHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVSS VLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPI EKTI SKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열식별번호: 54)를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 (G4S)<sub>3</sub> 링커에 의해 항-알부민 V<sub>HII</sub>에 연결된 LVP058 항-프로페르딘 1가 항체 V<sub>HII</sub>이고, 서열:

LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISI IHMAWRQAPGKQRELVAE ISRGTTVYADSVKGRFTI SRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE KHGADYWGQGT QTVSSGGGGGGGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREFVSAIWQKTATYADSVKGRFTI SRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAVFRVVAPKTQYDYZWGGTLTVSS (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 실시 양태에서, 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 과나코로부터 유래된 항체를 지칭한다. 카멜리드 항체는, 경쇄가 결여되어 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 결여된 단일 중쇄 가변 도메인 항체를 지칭한다.  $V_{HH}$  쇄는 예를 들어, 카멜리다에 (*Camelidae*) 또는 연골 어류에서 발견될 수 있는, 천연적으로 경쇄가 결여되어 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 웨პ티도미메틱의 "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 항원에의 결합에 대하여 95% 초과의 선호도를 가지는 것을 지칭한다. "실질적으로 특이적" 결합이란, 배경 대비 특정 항원에의 결합에 대하여 약 80% 초과의 선호도를 가지는 것을 지칭한다. 결합은 웨스턴 블로트, 면역블로트, 효소 결합 면역흡착 검정법 ("ELISA"), 방사성면역 검정법 ("RIA"), 면역침강, 표면 플라스몬 공명, 생체총 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, TSR0과 함께 7 개의 트롬보스폰딘 타입 I 반복부 (TSR)를 가지는, 혈장에서 발견되는 469 아미노산 가용성 당단백질을 지칭한다. 53 kDa 단백질인 인간 프로페르딘은 단일 웨პ티드 (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 캐스캐이드의 양성 조절인자이다. 프로페르딘에 대한 공지된 결합 리간드로는 C3b, C3bB 및 C3bBb를 포함한다 (Blatt, A. et al., *ImmunoI. 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 웨티드 (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 활성"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]; [Noilan, K. & Reid, K., *Methods Enzymol.*, 223:35-46, 1993]). 프로페르딘은 인자 B의 P,C3b 복합체에의 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 텍턴 경로이다). 비록 IgA Ab 및 특정 IgL 쇄 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 가교성을 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)<sup>TM</sup> 바이오센서를 이용하여 수득된 생체총 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 옥테트<sup>TM</sup> 바이오센서를 이용하여 수득된 생체총 간섭법 데이터를 도시한 것이다. 그래프는 시간 경과에 따른 평형 해리를 보여주는 것이다.

도 3은 선택된 항-프로페르딘 항체가 시노몰구스 프로페르딘에 대해 특이적이지만, 약한 결합을 보인 것인 모델 시스템과 함께 옥테트<sup>TM</sup> 바이오센서를 이용하여 수득된 생체총 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 특징규명을 보여주는 것이다.

도 6a 및 도 6b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 항체의 비오티닐화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.

도 7은 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오티닐화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.

도 8a 및 도 8b는 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체가 대체 보체 경로 용혈 검정법에서 인간 및 시노몰구스 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 시노몰구스 프로페르딘의 활성을 억제시킨다는 것을 보여주는 것이다.

도 10a 및 도 10b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오티닐화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.

도 11a 및 도 11b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오티닐화된 프로페르딘에의 결합 친화도를 보여주는 것이다.

도 12a 및 도 12b는 프로페르딘 포획 방법을 이용한, 선택된 항-프로페르딘 이중특이적 항체의 비오티닐화된 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 초과의 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 초과의 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 웨პ티드, 예를 들어, 프로페르딘 폴리펩티드의 단편을 사용하여 제조될 수 있다. 프로페르딘 웨პ티드 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<sub>HH</sub>일 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<sub>HH</sub> 도메인은 원래의 중쇄 항체의 전체 항원 결합 능력을 특징으로 하는, 안정적인 폴리펩티드이다. 그 고유의 구조적 및 기능적 특성을 가지는 V<sub>HH</sub> 도메인은 종래 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] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSSYAMGWFRQAPGKEREVAAIGWNGEGIYYADSVKGRFTISRDNAKNTGYLQMNSLKPEDTAVYYCAADSEG  
VVPGFPIAYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 71).
- [0057] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0058] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPLNSYAIGWFRQAPGKEREVGSCISVSDSTYYDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVDSAP  
LYGDYVCKPLENEYDFWGQGTQTVSG (서열식별번호: 72).
- [0059] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0060] QVQLVESGGGLVQAGGSLXLSCAASGSDRRINGMGWYRHPPGKQRELVAAITSGGSTNYADSVKGRFTISTNNANNMMYLQMNSLKPEDTAVYYCAIDEFGT  
GWLDYCGQGTQTVSG (서열식별번호: 73).
- [0061] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0062] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRPFSSYAMGWFRQAPGKEREIVAGLSWSGGNVYYADSVKGRFTISRDNAKNTGDLQMNSLKPEDTAVYYCAIGPKL  
TTGPTAYRYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 74).
- [0063] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0064] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGGTFSYYAMGWFRQAPGKEREVAAITWNGSNRYADSVKGRFTISRDNAKSTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEHST  
RYSGFYYTRGETYHYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 75).
- [0065] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0066] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSTLGMGWFRQAPGKERQFVAAINWSGSSTYYANSVKGRFTISRDNAQSTMQLQMNSLKPEDTAVYYCAADLDS  
RYSAYYYYDESQYDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 76).
- [0067] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0068] QVQVIVESGGGLVQPGGSLSLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREVAAITWDGANIYYADSVKGRFTLSRDNAENTVWLQLNSLKPEDTAVYYCAAESG  
RYSGRDYYSAFPGVYLYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 77).

- [0069] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0070] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFDINAMGWYRQAPGKQRELVADITSSGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYTCAAESIRESQNRHQLGYMGPLYDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 78).
- [0071] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0072] QVQLIESGGGLVQAGDSLRLSCAASEGTFSRFAMGWFRQAPGKEREVFVAAINWSGGITYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTADYYCAAETTRYSGYYYYEDNKSYDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 79).
- [0073] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0074] QVQVYESGGGLRTGGSLRLSCAASGIFSVMNSMTWYRQAPGKQRELVAEISRVTGTTVYADSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYDRYGGAEYWQGTQTVSS (서열식별번호: 58).
- [0075] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0076] QVLLEESGGGLERTGGSLRLSCAASGIFSVMNSMTWYRQAPGKRRFLGTITEEGRTNYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYANLISSEDRTFGVWGQGTQTVSS (서열식별번호: 80).
- [0077] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0078] QVHLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTNRIRIMGWYRQAPGKRELIGVVSRLGARTGYADSVLGRFTISRDDVKNTVFLQMDSVKPEDTAVYYCAARRDYSFEVVPYDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 81).
- [0079] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0080] QVQMVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGLTNRIRIMGWYRQAPGKLRELVATITNDGSTHYADSVKGRFTISSTDNAKNTVFLQMNSLKPEDTAVYICNVGENWGPAYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 82).
- [0081] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0082] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPLNSYIIGWFRQAPGKEREGVSCISVSDDSTYYTDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVDSAPLYGDYVCKPLENEYDFWGQGTQTVSG (서열식별번호: 72).
- [0083] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0084] QVRLTESGGGLVQYGTNLTLTCVASGLISTRNKGWFRRRSGGQREFVASSTVLSDDVIQDDIAETVKGRFAVARNDYKNILYLOMTAVKPEDTGFYWCASGTSLFGASRREDDFNAVGVTQTVSA (서열식별번호: 83).
- [0085] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0086] QVQLAESGGGLVQAGDSLKLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKDRELVAEISRVTGTTYADSVKGRFTISRDNAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYSRYGGAEYWQGTQTVSG (서열식별번호: 59).
- [0087] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0088] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSADMSWVRQAPGKGPEWVSAINSNGGSTYYAASVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAQGNWYTEEYHYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 84)
- [0089] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0090] QVRLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRTLSSYAMGWFRQAPGKEREVFVAAATTWRDTSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAAYYCAAEEPSKYSGRDYMMGDSYDYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 85).
- [0091] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0092] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSADMSWVRQAPGKGPEWVSAINSNGGSTYYAASVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAQGNWYTEEYHYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 86).
- [0093] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0094] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYAMAIFRQAPGKEREVFVASICSGSDRSYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQTNSPKPEDTAVYYCAAVLPTRYSGFYYYYSDGTQHYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 87).

- [0095] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0096] QVNLVESGGSVQAGGSLRLSCAASENINVNDMGWYRQAPGKQRELVAVITGHDIINYADSATGRFTISTYTWNTENLQMNLKPEDTAVYYCNADITYAN  
GRFNDWGQGTQTVSS (서열식별번호: 88).
- [0097] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0098] QVHLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQPPGKEREVFVAAITWSGSSIYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEETS  
KYSGSYYYYMMGDSYDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 89).
- [0099] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0100] QVQLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREVFVAAPWTYGSKYADSVKGRFTISRDDAKNTVYLQMNLKPEDTAVYYCAADSSA  
GYYSGFDDYSAATPYDLWGQGTQTVSG (서열식별번호: 90).
- [0101] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0102] QVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGSDYYAIGWFRQAPGKEREVGSCMSRTDGSTYYADSVKDRFTISRDYAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCGLDRSYPT  
GGISCLFGDFGSWGQGTQTVSG (서열식별번호: 91).
- [0103] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0104] QVQLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYNMGWFRQRHGNEREFVATISWSGRSTYYADSVKGRFAISRDNNANTVYLQMNSLKPEDSAVYYCAASTRG  
WYGTQEDDYNFWWGQGTQTVSG (서열식별번호: 92).
- [0105] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0106] QVQLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEK  
HGGADYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 60).
- [0107] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0108] QVQLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGGTFSSYMGWFRQAPGKEREVFVAAITWNGVSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPTDTAVYYCAAEITT  
RYSGFYYYYDNKSYDYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 93).
- [0109] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0110] QVQLVESGGLRLQTGESLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTTYADSVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYDR  
YGGAEYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 61).
- [0111] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0112] EVQLVESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREVGSCISRTDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAVDDSY  
PTGGISCLFGHFGSWGQGTQTVSS (서열식별번호: 94)
- [0113] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0114] QVQLVESGGLVQAGDSLRLSCAASGFTFSSYAMGWFRQAPGKEREVFVAAITWSGVSTYYADSVKGRFTISRDNAKNRVLQMNSLKPEDTAVYSCAADGSG  
RYSGMEYYNRDWVYDYWGQGTQTVSS (서열식별번호: 95).
- [0115] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0116] QVHMVESGGLVQAGGSLRFSCAASGNIFTISTLDWYRQAPGEQRELVATLTPDGITDYAGSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNARWYSD  
DYRGRVDYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 96).
- [0117] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0118] QVQLIESGGLVQEAGSLRLSCAGSGPMFSRLAVGWFRQAPGKEREVFAVINWSGSADFYTNSVKGRFTISRDNAKNTVYLEMNTLKPEDSAVYYCAADQNP  
LTLRTGVRDVGRQWGQGTEVTVSS (서열식별번호: 97).
- [0119] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0120] QVQLVESGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREVFVAAITWRGASTYYADPVKGRFTISRDNAKNTVYLQMSSLKPEDTAVYYCAAEEPS  
YYSGSYYYYMMGDSNYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 98).

- [0121] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 그의 중쇄 가변 도메인으로서 하기 서열을 포함한다:
- [0122] QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRFTFSNYAMGWFRQAPGKEREFLAAISRSGESTNYATFKGRFTIARDNAKNTVSLQMNSLKPEDTAVYFCAAKVAVLVSTTYNSQYDYWGQGTQTVSS (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 GRIFEVNMMMA (서열식별번호: 9)를 가지는 CDR-H1;
  - [0125] b. 아미노산 서열 RVGTTVYADSVKG (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 GRIFEVNMMMA (서열식별번호: 9)를 가지는 CDR-H1;
  - [0129] b. 아미노산 서열 RVGTTTYADSVKG (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 GRISSIIHMA (서열식별번호: 16)를 가지는 CDR-H1;
  - [0133] b. 아미노산 서열 RVGTTVYADSVKG (서열식별번호: 15)를 가지는 CDR-H2; 및
  - [0134] c. 아미노산 서열 LQYEKHGGADY (서열식별번호: 17)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 RVGTTVYADSVKG (서열식별번호: 12)를 가지는 CDR-H2; 및
  - [0138] c. 아미노산 서열 LQYEKHGGADY (서열식별번호: 17)를 가지는 CDR-H3.
- [0139] 인간화 카멜리드 V<sub>HH</sub> 폴리펩티드는 예를 들어, W004/041862에 교시되어 있다 (상기 특허의 교시는 그 전문이 본 원에서 참조로 포함된다). 자연적으로 발생된 카멜리드 항체 단일 가변 도메인 폴리펩티드는 인간화 카멜리드 V<sub>HH</sub> 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<sub>HH</sub>인 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 GYIFTNYPHI (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 VIWSGGDTDYNASFIS (서열식별번호: 25)를 가지는 CDR-H2;
- [0150] c) 아미노산 서열 NKDYYTNYDFTMDY (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] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE  
KHGGADYWGQGTQTVSSRKCCVECPPCPAPPVAGPSVLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTYRVVS  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPQREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESENQGPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLGK (서열식별번호: 53).
- [0177] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 단편은 하기 서열을 포함한다:
- [0178] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE  
KHGGADYWGQGTQTVSSPKSCDKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYWQGGNFSQSLSPGK (서열식별번호: 54).

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISFFLNWYQQKPGKAPKLLI YYTSRYHSGVPSRFSGSGSGTDFLTISSSLQPEDFATYYCQHGNTLPWTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열식별번호: 56); 및

[0181] QVQLVQSGAEVKPGAVSVCKASGYIFTNPIHWVRQAPGQGLEWMGFIDPGGGYDEPDERFRDRVTMTRDTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGG YYLDYWGQGTLTVTSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNGALTSGVHTFPVALQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEELLGGPSVFLFPKPDKTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQGGNFSQSLSPGK (서열식별번호: 57).

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

[0183] LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSI IHMAWYRQAPGKQRELVAEISRGVTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYE KHGGADYWGQGTTQTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREVSAINWQKTATYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVAAPKTQYDIDYWGQGTLTVSS (서열식별번호: 55).

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

[0185] EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREVSAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAVFRVVAAPKTQYDIDYWGQGTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSLEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSI IHMAWYRQAPGKQRELVAEISRGVTTVYADSVKG RFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHHGADYWGQGTTQTVSS (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" ( $V_L-C_L-C_H1-V_H$ ), "Fab' 단편" (중쇄 힌지 영역을 포함하는 Fab), 및 "F(ab')<sub>2</sub> 단편" (중쇄 힌지 영역에 의해 연결된 Fab'의 이량체)을 포함한다. 상기 단편을 생성하는 데, 및 더욱더 작은 항체 단편, 예컨대, 합성 웨티드 링커에 의해 연결된  $V_L$  및  $V_H$  ( $V_L$ -링커- $V_H$ )로 이루어진, "단일 쇄 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 폴리웨티드 또는 단백질 도메인 및/또는 연관된 비-단백질 모이어티 사이의 연결부 또는 커넥션을 기술하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 링커는 적어도 2개의 폴리웨티드 구축물 사이의 연결부 또는 커넥션이며, 이로써, 예컨대, 두 폴리웨티드 구축물은 서로 탠덤으로 연속하여 연결되어 있다 (예컨대, 1가 항체는 제2 폴리웨티드 또는 1가 항체에 연결). 링커는 한 항체 구축물의 N-말단 또는 C-말단을 제2 폴리웨티드 구축물의 N-말단 또는 C-말단에 부착시킬 수 있다.

[0190] 링커는 단일 공유 결합, 예컨대, 웨티드 결합, 합성 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체, 또는 화학 반응, 예컨대, 화학적 접합으로부터 생성되는 임의 종류의 결합일 수 있다. 링커가 웨티드 결합인 경우, 축합 반응에서 한 단백질 도메인의 C-말단의 카르복실산 기는 또 다른 단백질 도메인의 N-말단의 아미노 기와 반응하여 웨티드 결합을 형성할 수 있다. 구체적으로, 웨티드 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, GGGGS (서열식별번호: 1), GGSG (서열식별번호: 2), 또는 SGGG (서열식별번호: 3)인 단일 모티프, 또는 다중의 상이한 또는 반복 모티프를 함유할 수 있다. 예시적인 모티프는 (G4S)<sub>n</sub>, (G4D)<sub>n</sub>, (G4E)<sub>n</sub>, (G4A)<sub>n</sub> (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 GGGGSGGGGSGGGGS (서열식별번호: 4), GGGGDGGGDGGGG (서열식별번호: 5), GGGGEGGGEGGGGG (서열식별번호: 6), 및 GGGGAGGGGAGGGGS (서열식별번호: 101)를 포함한다.

#### 이중특이적 구축물

[0194] [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 일부만 결합 분자, 일부만 결합 펩티드, 또는 항-알부민 항체 (예컨대, 1가 항체), 또는 그의 변형된 형태이다. 일부만 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 의해

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 구축물은 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 종을 프로페르딘으로 적합하게 면역화시킴으로써 (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 셔플링 (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 적합한 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 수득하는 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 수득된 뉴클레오티드 서열로부터 출발하여 중합효소 연쇄 반응 (PCR)으로 수득될 수 있다. 상기 조성물은 대체 보체 경로의 조절인자 또는 그의 단편과 융합된 단일 도메인 항체, 또는 항체 단편을 제공하기 위해, (예를 들어, 중복 프라이머를 사용하는 PCR 어셈블리에 의해) 원하는 CDR을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 적합하게 조합될 수 있다.

#### 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. coli*에서의 상기 단편을 코딩하는 DNA의 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체 단편은 항체의 항원 결합부이고, 예컨대, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, 및 scFV는 종래 방법에 의해, 또는 유전자 조작 기술에 의해 전체 항체의 펩신 또는 파파인 분해에 의해서 수득될 수 있다.

[0234] 항체 단편은 펩신으로 항체를 효소적으로 절단함으로써 F(ab')<sub>2</sub>로 지칭되는 100 kDa 단편을 제공함으로써 제조될 수 있다. 상기 단편은 티올 환원제, 및 임의적으로, 이황화 결합의 절단으로부터 생성되는 술프히드릴 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]).  $V_{HH}$ 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  $V_{HH}$ 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 레퍼토리로부터 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 나뉠 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 시험판내에서 "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  $V_{HH}$ ; [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)<sup>TM</sup> (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 비오티닐화된 항원을 결합시킨 후, 스트렙트아비딘-코팅된 비드 상에서 포획시킴으로써 수행되는 선별을 포함한다.  $V_{HH}$  코딩 서열은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이를 이용하여 카멜리드  $V_{HH}$  파지 디스플레이 라이브러리를 구축할 수 있으며, 이는 관련 기술분야에 공지된 바이오-페널 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 이종성 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 에피좀 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 기점은 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, 정제한다 (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 상정액으로부터의 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 웹티드 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 허용되는의 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 액체 (예컨대, 주사용 및 주입용 액체), 분산제 또는 혼탁제, 정제, 환제, 분제, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 최종 형태는 의도하는 투여 모드 및 치료 적용에 의존한다. 전형적인 조성물은 주사용 또는 주입용 액체 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 멸균성이어야 한다. 조성물은 액제, 마이크로에멀젼, 분산체, 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, 분산체는, 기초 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히를 새로 1가 항-프로페르딘 길항제를 도입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 액제 제조를 위한 멸균 문제의 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. 액제의 적절한 유동성을 예를 들어, 코팅제, 예컨대, 레시틴 사용에 의해, 분산체인 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 몰수는 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 공통 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 조기 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 임상의에 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 개체에게 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 혜모글로빈뇨 (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 폐혈증, 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<sub>HH</sub>-His 인-퓨전(In-Fusion) 클로닝 벡터 생성

[0265] 힌지 및 Fc를 제거하기 위해 제한 효소 BstEII 및 EcoRI를 포함하는 pBNJ391 벡터를 디자인하였다. 벡터를 젤 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: AATTCTCATCATTGTCATCATCATCCTTATAGTCGCTCGACACG (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<sub>H</sub> 파지 클론 주형을 사용하여 인서트를 PCR 증폭시켰다. 정방향 프라이머 UDEC 6438 (GTCCACTCCCTCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGG; 서열식별번호: 67) 및 역방향 프라이머 UDEC 6442 (GCTCGACACGGTGACCTGGGTCCCCTGGCCCCA; 서열식별번호: 68)를 사용하였다. PCR 생성물을 정제한 후, 이어서, 클로닝을 위해 인-퓨전 클로닝에서 사용하였다.
- [0270] pBNJ391 벡터를 BstEII/EcoRI (50 ng/ $\mu$ l)로 분해하였다. 두 상보성 올리고뉴클레오티드를 모두 동일한 농도로 TE 완충제를 사용하여 재현탁시켰다. 동일한 부피의 두 상보성 올리고뉴클레오티드를 모두 (동물량 농도로) 1.5 mL 퓨브에서 혼합하였다. 퓨브를 표준 가열 블록에 90~95°C에서 3~5분 동안 배치시켰다. 퓨브를 상기 장치로부터 제거하고, 실온으로 (또는 적어도 30°C 미만으로) 냉각시켰다. 퓨브를 추가 사용시까지 얼음 상에서 또는 4°C에서 보관하였다.
- [0271] 1  $\mu$ l의 인서트 DNA 믹스 (라이제이션을 위해 사용된 상기 뉴클레오티드부터 pBNJ391까지), 2  $\mu$ l의 pBNJ391 (EcoRI/BstEII, 100 ng), 1  $\mu$ l의 10x 리가제 버퍼(Ligase Buffer) (NEB B0202S 로트: 1091410), 1  $\mu$ l의 T4 DNA 리가제 (NEB M0202L 로트: 0671502), 및 5  $\mu$ l의 물이 라이제이션 반응물을 형성하였다. 라이제이션 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 1  $\mu$ l의 라이제이션 반응물을 30  $\mu$ l의 DH10 화학적으로 처리된 수용능력을 가진 세포 (InVitrogen 18297 로트# 1552241)로 형질전환하고, 750  $\mu$ l의 SOC (NEBB9020S 로트# 2971403)를 첨가하였다. 퓨브를 37°C에서 1시간 동안 진탕시키고, 10  $\mu$ l 및 100  $\mu$ l를 LB-카르브/글루코스 플레이트 상에 풀레이팅하였다. 플레이트를 실온에서 주말 동안 인큐베이션시켰다.
- [0272] 6xHis의 pNGH0320 내로의 삽입을 위해 PCR을 수행하기 위하여 콜로니를 채취하였다. 8개의 콜로니를 스크리닝하고, pBNJ391을 음성 대조군으로 사용하였다. 300  $\mu$ l의 TB/카르브/글루코스 배양물을 단리된 콜로니에 첨가하고, 37°C에서 성장시켰다. 정방향 프라이머 UDEC5276 (CATAATAGCTGACAGACTAACAGACTG; 서열식별번호: 69) 및 역방향 프라이머 UDEC1977 (CGAAACAAGCGCTCATGAGCCCGAAGT; 서열식별번호: 70)을 사용하였다. 20  $\mu$ l PCR 반응물을 위해, 단일 콜로니로부터의 DNA를 10  $\mu$ l 고 태크 그린 PCR 믹스(Go Taq Green PCR Mix), 0.2  $\mu$ l 정방향 프라이머 (100  $\mu$ M), 0.2  $\mu$ l 역방향 프라이머 (100  $\mu$ M), 및 9.6  $\mu$ l H<sub>2</sub>O에 첨가하여 총 20  $\mu$ 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  $\mu$ l의 PCR 생성물을 15  $\mu$ 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<sub>H</sub>의 pNGH0320으로의 인-퓨전 라이제이션을 사용하여 V<sub>H</sub>-His 태그 포맷으로 항-프로페르딘 V<sub>H</sub> 항체를 클로닝하기 위해, 주입에 의한 pNGH0317로의 클로닝을 위한 XhoI 부위와 함께, 라마 항-프로페르딘 라이브러리 pLNJ로부터 V<sub>H</sub> 파지미드의 증폭을 위한 UDEC 6438-인-퓨전 정방향 프라이머 및 UDEC 6442-인-퓨전 역방향 프라이머를 이용하여 PCR을 사용함으로써 V<sub>H</sub> 인서트를 생성하였다. 60  $\mu$ l PCR 반응물을 위해, 30  $\mu$ l 2x 퓨전(phusion) PCR 믹스 (NEB M0531 로트: 0211412), 1  $\mu$ l의 박테리아 배양물, 0.1  $\mu$ l 정방향 프라이머 UDEC 6438 (100  $\mu$ M), 0.1  $\mu$ l 역방향 프라이머 UDEC 6442 (100  $\mu$ M), 및 28.8  $\mu$ l H<sub>2</sub>O이 총 20  $\mu$ 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  $\mu$ l의 PCR 생성물을 15  $\mu$ l의 물과 혼합하고, 2% E-겔 상에서 전개시켰다. 모든 클론은 예측 크기에 매칭되었다. 클론을 8개의 반응물에서 풀링하고, 프로메가 위자드<sup>®</sup> SV 젤(Promega Wizard<sup>®</sup> 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 라이제이션을 위해, 2  $\mu$ l의 5x 인-퓨전 HD 엔자인 프리믹스(In-Fusion HD Enzyme Premix) (클론테크 (Clontech) 639650 로트: 1501713A), 2.5  $\mu$ l의 벡터 pNGH0320 (XhoI/BstEII) 39.1 ng/ $\mu$ l (100 ng), 1  $\mu$ l의 정제된 PCR 단편 (10~200 ng), 및 4.5  $\mu$ l의 물이 라이제이션 반응물을 형성하였다. 라이제이션 반응물을 50°C에서 15분 동안 인큐베이션시켰다.
- [0275] 형질전환을 위해, 스텔라(Stellar)<sup>TM</sup> 수용능력을 가진 세포 (클론테크)를 사용 직전에 얼음 배쓰에서 해동시켰다. 해동 후, 세포를 온화하게 혼합하여 확실히 고르게 분포되도록 한 후, 50  $\mu$ l의 수용능력을 가진 세포를 14

mL 등근 바닥 튜브 (팔콘 튜브)로 이동시켰다. 1  $\mu\text{l}$  (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  $\mu\text{l}$ 가 되도록 만들었다 (사용 전 SOC 배지를 37°C로 가온시켰다). 튜브를 37°C에서 1 hr 동안 진탕시키면서 (160-225 rpm) 인큐베이션 시켰다. 이어서, 10  $\mu\text{l}$ 의 용액을 카르베니실린을 함유하는 LB 플레이트 상에 배치하였다. 플레이트를 37°C에서 밤새도록 인큐베이션 시켰다.

[0276] 각 풀에 대한 24개의  $V_{\text{HH}}$  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  $\mu\text{l}$  PCR 반응물을 위해, 단일 콜로니로부터의 DNA를 10  $\mu\text{l}$  고 태크 그린 PCR 믹, 0.2  $\mu\text{l}$  정방향 프라이머 (100  $\mu\text{M}$ ), 0.2  $\mu\text{l}$  역방향 프라이머 (100  $\mu\text{M}$ ), 및 9.6  $\mu\text{l}$  H<sub>2</sub>O에 첨가하여 총 20  $\mu\text{l}$ 가 되도록 만들었다. PCR 조건은 하기와 같다: 95°C에서 3분, 95°C에서 20초, 50°C에서 20초, 및 72°C에서 1분 15 초. 사이클을 30회 반복한 후, 이어서, 72°C에서 5분, 및 4°C에서 추가 사용시까지 유지시켰다. 5  $\mu\text{l}$ 의 PCR 생성물을 15  $\mu\text{l}$ 의 물과 혼합하고, 2% E-겔 상에서 전개시켰다. 48개의 클론 모두 서열 분석을 수행하였다.

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

[0278] <표 1>

#### 스크리닝 검정법 요약

	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	134	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 (정체된 VHH 사용)	4	NA	NA	NA	NA	NA

[0280]

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

[0282]

<표 2>

[0283]

항-프로페르딘 V<sub>HH</sub> 서열

클론 ID	V <sub>HH</sub> 서열
AB005	QVQVESGGGLRQTGGSLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYA DSVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYDRYGGAEYWQGQTQTVSS (서열식별번호: 58)
AB006	QVQLAESGGGLVQAGGSLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKDRELVAEISRVGTTTYAD SVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYSRYGGAEYWQGQTQTVSG (서열식별번호: 59)
AB007	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTVYADS VKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGADYWGQGTQTVSG (서열식별번호: 60)
AB008	QVQLVESGGGLRQTGESLRLSCTASGRIFEVNMMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTTTYAD SVKGRFTISRDSAKNTVTLQMNSLKSEDTAVYYCNALQYDRYGGAEYWQGQTQTVSG (서열식별번호: 61)

[0284]

[0285]

**실시예 2. 인간 프로페르딘에의 항-프로페르딘 V<sub>HH</sub> 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. 스트렙트아비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그: 18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오티닐화된 인간 프로페르딘을 로딩하였다. 희합 단계 동안, 10 µg/mL의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오티닐화된 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. 스트렙트아비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그: 18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오티닐화된 마우스 프로페르딘을 로딩하였다. 희합 단계 동안, 10 µg/mL의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오티닐화된 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. 스트렙트아비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그: 18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오티닐화된 시노몰구스 프로페르딘을 로딩하였다. 희합 단계 동안, 10 µg/mL의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오티닐화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 첨가하였다. 결과는 시노몰구스 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<sub>2</sub>로 젤라틴 (Gelatin) 베로날 완충제 (GVB)로 40% 정상 인간 혈청을 희석하여 "검정 플레이트"를 제조하였다 (예컨대, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>로 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 MgCl<sub>2</sub>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<sub>2</sub>를 포함하는 GVB 중에서 인큐ベ이션시켰다 (세포 용해 0%).

[0291] 50  $\mu\text{l}$ /웰을 희석 플레이트에서 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 다음 단계로 진행시키는 동안, 실온에서 방치하였다. 400  $\mu\text{l}$ 의 rRBC를 4회에 걸쳐 세척하였으며, 매회 세척시, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>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<sub>2</sub>로 보충된 300  $\mu\text{l}$ 의 GVB를 첨가함으로써 rRBC를 400  $\mu\text{l}$  부피로 재현탁시켰다. 50  $\mu\text{l}$ 의 세척된 rRBC를 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>로 보충된 GVB를 이용하여 1 mL로 재현탁시켰다. 30  $\mu\text{l}$ 의 상기 희석된 용액을 검정 플레이트 중의 100  $\mu\text{l}$ 의 제조된 샘플에 첨가하여  $1.5 \times 10^6$  개의 세포/웰을 얻었다. 플레이트를 37°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 1,000xg로 5 min 동안 원심분리시키고, 85  $\mu\text{l}$ 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 V<sub>Hb</sub> 각 농도에서 전체 억제를 계산하였고, 그 결과는 열거되지 않은 대조군 대비 백분율(%)로서 표시하였다.

[0292] 실시예 4. 프로페르딘에의 1가 항-프로페르딘 V<sub>Hb</sub> 항체의 결합 동역학적 성질

[0293] 도 6에서, 항-프로페르딘 V<sub>Hb</sub> 항체 AB007 및 AB008을 각각 공지된 농도로 고정화된 센서 표면 상에서 유동시켰다. 센서그램으로 시간 대비 반응 수준 (RU)을 플로팅하였다.

[0294] 항-프로페르딘 V<sub>Hb</sub> 항체의 결합 친화도를 측정하였다. 결과는 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0295] <표 3>

[0296] 결합 동역학적 성질

샘플		k <sub>a</sub> (1/Ms)	k <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub> (M)	Chi <sup>2</sup>
<b>AB007</b>		1.04e6	3.59e-4	3.44e-10	0.36
<b>AB008</b>		2.11e6	1.69e-3	8.03e-10	5.29
샘플	항원	k <sub>a</sub> (1/Ms)	k <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub> (M)	Chi <sup>2</sup>
<b>AB009</b>	인간 프로페르딘	1.69E+06	4.33E-05	2.55E-11	0.18
<b>AB010</b>	인간 프로페르딘	1.09E+07	7.17E-05	6.59E-12	0.11

[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) <sub>3</sub> 링 커	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSLEVQLVE GGGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGT TVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGG ADYWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 45)
TPP- 2951	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4S) <sub>3</sub> 링 커 (7-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRRISSIIHMAWFRQAPGKERELVSEISRVGTT VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGA DYWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 46)
TPP- 3071	항- 알부민 LVP058 (G4D) <sub>2</sub> (G4) 링 커	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYGQGTLVTVSSGGGGDGDDGGGGEVQLVESG GGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTT YADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 47)
TPP- 3072	항- 알부민 LVP058 (G4E) <sub>2</sub> (G4) 링 커	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYGQGTLVTVSSGGGGEGGGGEVQLVESG GGLVQAGGSLRLSCAASGRRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVAEISRVGTT YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWGQGTQVTVSS (서열식별번호: 48)
TPP- 3261	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4S) <sub>3</sub> 링 커 (3-복귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYDYGQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGRRISSIIHMAWVRQAPGKQRELVSEISRVGTT VYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGGA DYWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 49)

[0302]

분자	설명	AA 서열
TPP-3341	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4D) <sub>2</sub> (G4) 링커 (7-복 귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYWGQGTLVTVSSGGGDGGGDGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWFRQAPGKEREV YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWQQGTLTVSS (서열식별번호: 50)
TPP-3342	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4E) <sub>2</sub> (G4) 링커 (7-복 귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYWGQGTLVTVSSGGGEGGGEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWFRQAPGKEREV YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWQQGTLTVSS (서열식별번호: 51)
TPP-3343	인간화 항- 알부민 LVP058 (G4D) <sub>2</sub> (G4) 링커 (3-복 귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYWGQGTLVTVSSGGGDGGGDGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWVRQAPGKQRELV YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWQQGTLTVSS (서열식별번호: 52)
TPP-3344	인간화 항- 알부민 -LVP058 (G4E) <sub>2</sub> (G4) 링커 (3-복 귀돌연변이)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREV SAINWQKTATYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAV FRVVAPKTQYDYWGQGTLVTVSSGGGEGGGEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWVRQAPGKQRELV YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCNALQYEKHGGAD YWQQGTLTVSS (서열식별번호: 62)
TP-2221	침묵 인간 Fc 상의 LVP058_hG2-G4 - V <sub>HH</sub>	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISSIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQVTVSSRKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYDGVEHNAKTPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP VLSDGGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL GK (서열식별번호: 53)

[0303]

분자	설명	AA 서열
TP-2222	C1q 결합부 부재의 인간 Fc 상의 LVP058_ hG1_noC1q -V <sub>HH</sub>	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQVTVSSPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTIKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK (서열식별번호: 54)
TPP- 2224	LVP058 (G4S) <sub>3</sub> - 항-Alb - 텐덤 V <sub>HH</sub>	LEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRISIIHMAWYRQAPGKQRELVA EISRVGTTVYADSVKGRFTISRDDAKNTVTLQMNSLKPEDTAVYYCNALQ YEKHGGADYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGGSEVQLVESGG VKPGGSLRLSCAASGRPVSNYAAAWFRQAPGKEREFSAINWQKTATYA DSVKGRFTISRDNAKNSLYLMQNSLRAEDTAVYYCAAVFRVWAPKTQYDY DYWGQGTLTVSS (서열식별번호: 55)
TPP- 2223	C1q 결합 도메인 부재의 항- 프로페르딘 대조 항체	경쇄 서열: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISFFLNWYQQKPGKAPKLLIYYT SRYHSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQHGNTLPWTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKV DNAIQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (서열식별번호: 56)  중쇄 서열: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTNYPHIWVVRQAPGQGLEWM GFIDPGGGYDEPDERFRDRVMTMTRDTSTVYMESSLRSEDTAVYYCA RRGGGGYLDYWQGQTLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTGGTAALGCL VKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPVLQSSGLYSLSSVTPSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTIKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL 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. 스트랩트아비딘 바이오센서 (포르테바이오 카탈로그: 18-5019 로트: 1405301)를 키네틱 완충제 중에서 10 min 동안 평형화시킨 후, 50 nm의 비오티닐화된 인간 프로페르딘을 로딩하였다. 희합 단계 동안, 10 µg/mL의 선택된 항-프로페르딘 항체 또는 키네틱 완충제 블랭크를 각각, 비오티닐화된 인간 프로페르딘이 미리 로딩된 바이오센서에 참가하였다. 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 밀단 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 MgCl<sub>2</sub>로 젤라틴 베로날 완충제 (GVB)로 40% 정상 인간 혈청을 희석하여 "검정 플레이트"를 제조하였다 (예컨대, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>로 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 MgCl<sub>2</sub>로 보충된 GVB

중 50  $\mu\text{l}$ /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 중류수 중에서 인큐베이션시키고 (세포 용해 100%), 음성 대조군의 경우, 적혈구를 각각 10 mM EDTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>를 포함하는 GVB 중에서 인큐베이션시켰다 (세포 용해 0%).

[0307] 50  $\mu\text{l}$ /웰을 희석 플레이트에서 검정 플레이트로 옮겼다. 검정 플레이트를 다음 단계로 진행시키는 동안, 실온에서 방치하였다. 400  $\mu\text{l}$ 의 rRBC를 4회에 걸쳐 세척하였으며, 매회 세척시, 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>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<sub>2</sub>로 보충된 300  $\mu\text{l}$ 의 GVB를 첨가함으로써 rRBC를 400  $\mu\text{l}$  부피로 재현탁시켰다. 50  $\mu\text{l}$ 의 세척된 rRBC를 10 mM EGTA 및 10 mM MgCl<sub>2</sub>로 보충된 GVB를 이용하여 1 mL로 재현탁시켰다. 30  $\mu\text{l}$ 의 상기 희석된 용액을 검정 플레이트 중의 100  $\mu\text{l}$ 의 제조된 샘플에 첨가하여  $1.5 \times 10^6$  개의 세포/웰을 얻었다. 플레이트를 37°C에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 플레이트를 1,000xg로 5 min 동안 원심분리시키고, 85  $\mu\text{l}$ 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 억제를 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 IC<sub>50</sub> 값은 하기 표 5-9에 제시되어 있다.

[0310]

<표 5>

[0311]

이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	IC <sub>50</sub> (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]

<표 6>

[0314]

이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	천화도 pH7.4 (nM)	인간 IC50 (nM)	시노몰구스 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] &lt;표 7&gt;

[0317] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

분자	인간 프로페르딘		시노몰구스 프로페르딘		인간 알부민		시노몰구스 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] &lt;표 8&gt;

[0320] 이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질.

분자	프로페르딘 유형	k <sub>a</sub> (1/Ms)	k <sub>d</sub> (1/s)	K <sub>D</sub> (M)	Chi <sup>2</sup>	코멘트
TPP3261	인간	1.72e6	8.34e-4	4.85e-10	0.07	적합
TPP3261	시노몰구스	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	시노몰구스	1.82e6	4.26e-3	2.33e-9	0.17	적합

[0321]

[0322] &lt;표 9&gt;

[0323]

이중특이적 구축물의 결합 동역학적 성질

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

[0324]

다른 실시양태

[0325]

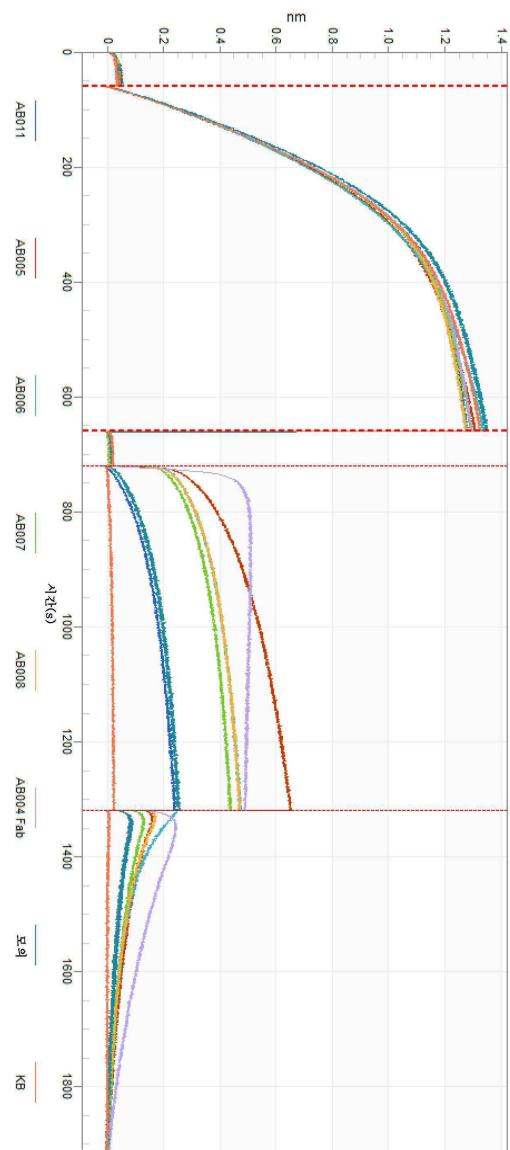
본 명세서에서 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원은, 마치 각각의 독립된 공개 문헌 또는 특허 출원이 참조로 인용되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 같은 정도로 본원에서 참조로 포함된다.

[0326]

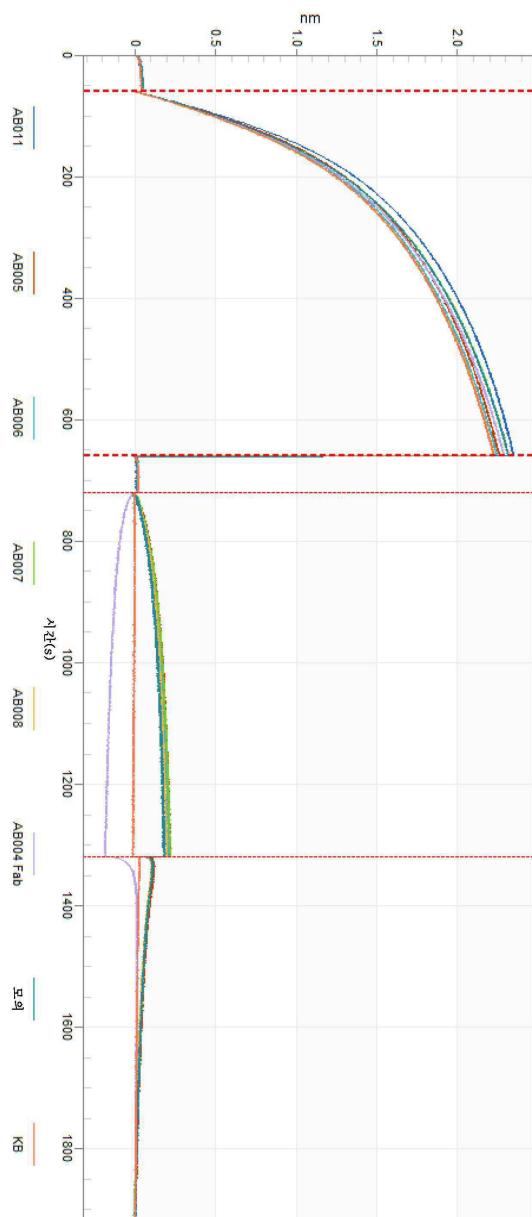
본원에 기술된 조성물 및 방법은 추가 변형(들)될 수 있고, 본 기술내용은 일반적으로, 본원 상기에 기술된 필수적인 특징에 적용될 수 있는, 관련 기술분야 내에서 공지되어 있거나, 관행 범위 내에 포함되어 있는 본 개시 내용으로부터의 이탈을 비롯한, 본원에 개시된 원리에 따른 임의의 변형, 용도 또는 개조를 포함하는 것으로 의도되며, 본 청구범위의 범주를 따른다는 것을 이해할 것이다.

## 도면

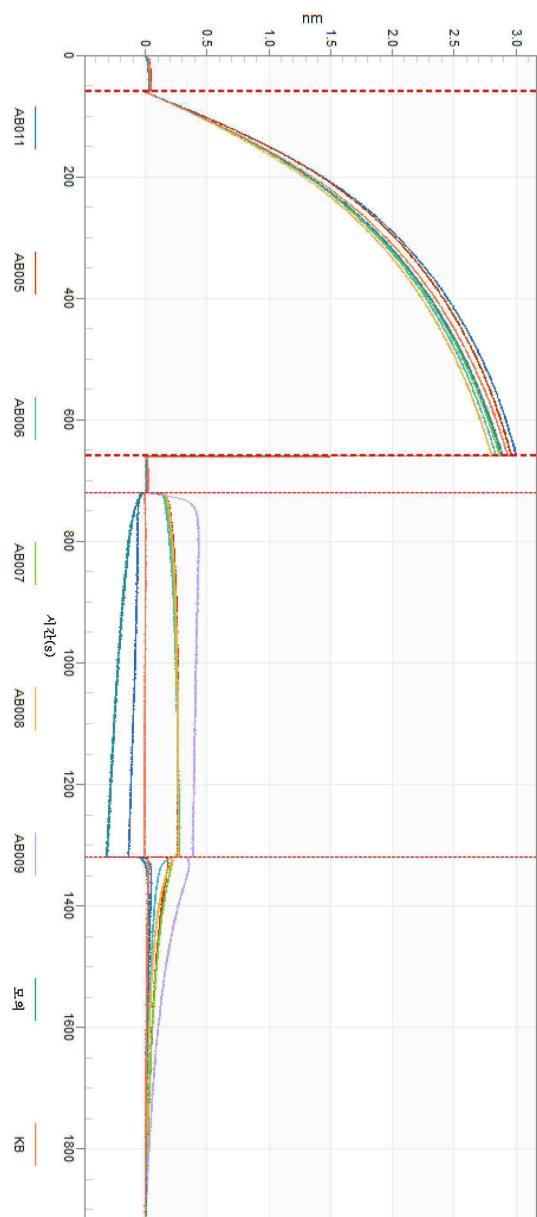
## 도면1



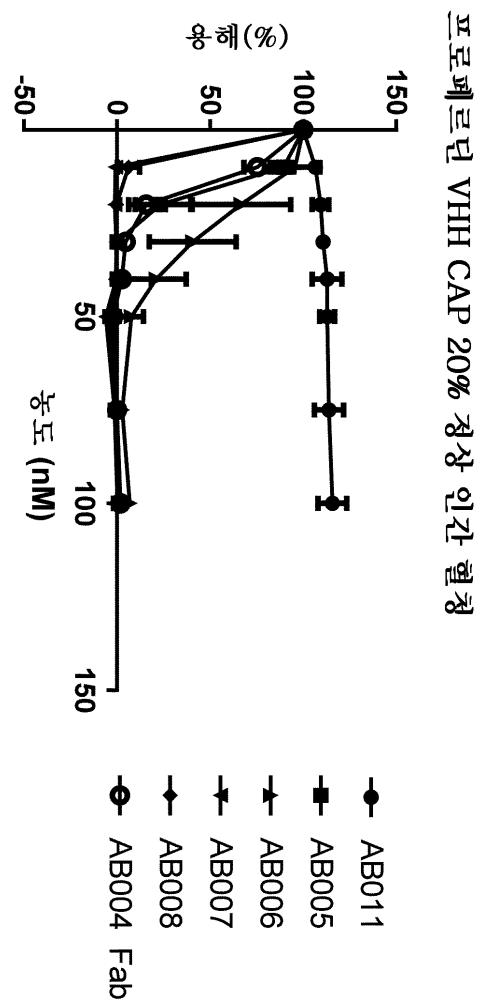
## 도면2



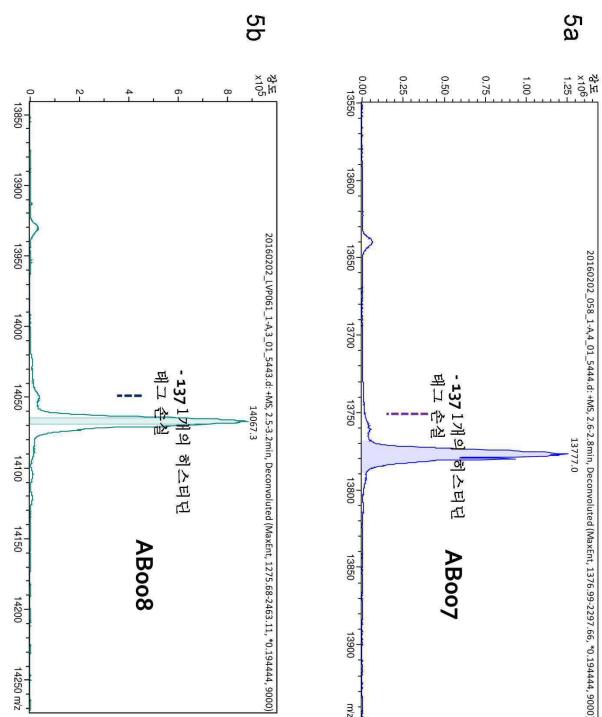
## 도면3



도면4

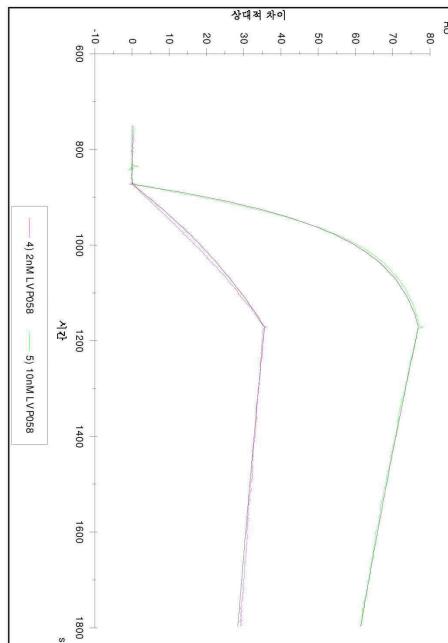


## 도면5

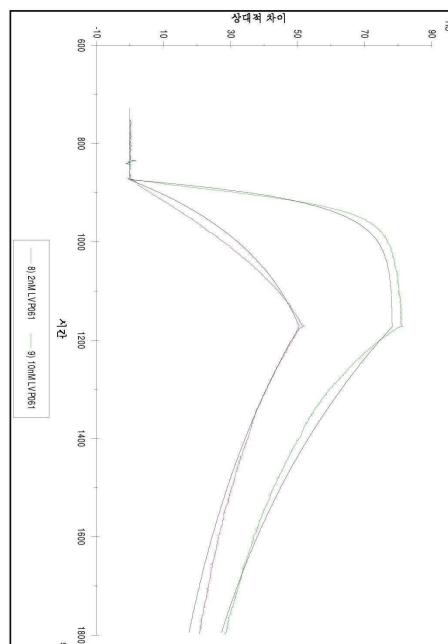
**5c**

분자	이론치		설명
	MW [Da]	MW [Da] ppm	
AB007	13778.3	13777.0	-94.4
AB008	14088.6	14087.3	-92.4

## 도면6

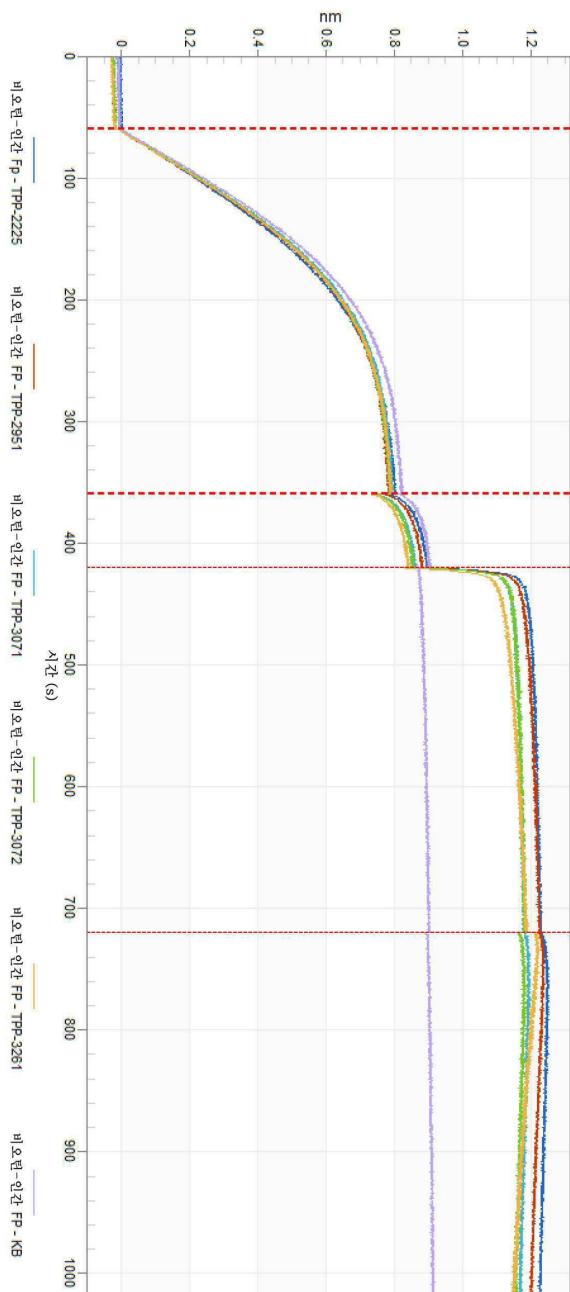


6a



6b

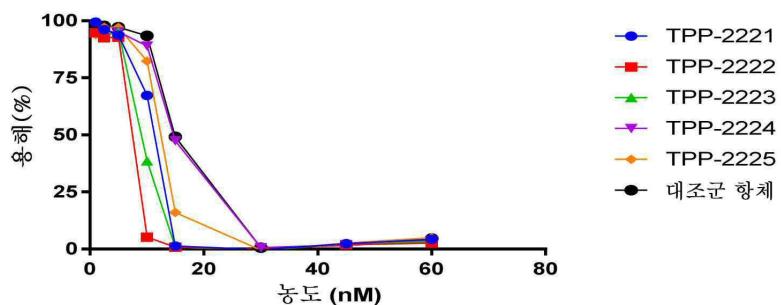
## 도면7



## 도면8

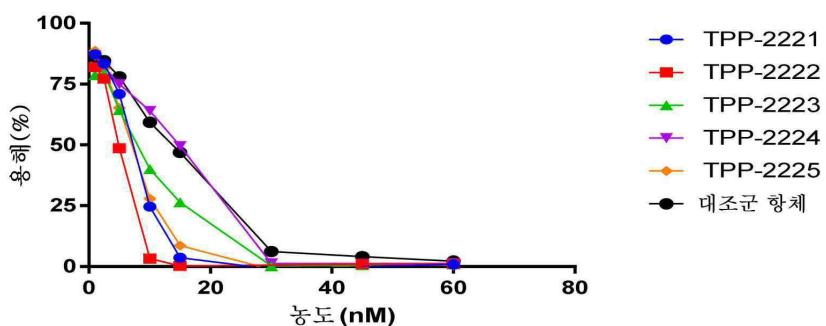
8a

CAP 용혈 20% 인간 혈청 (15' 37도)

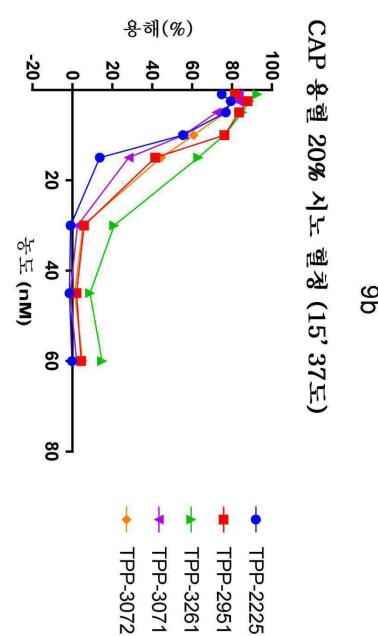
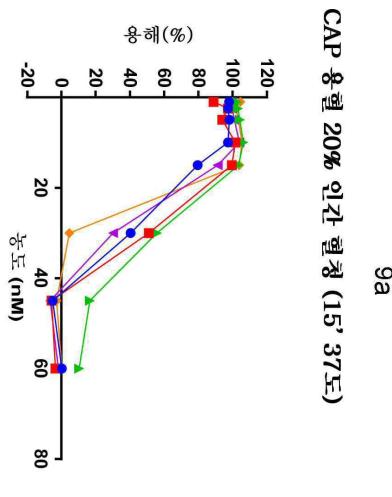


8b

CAP 용혈 20% 시노 혈청 (15' 37도)

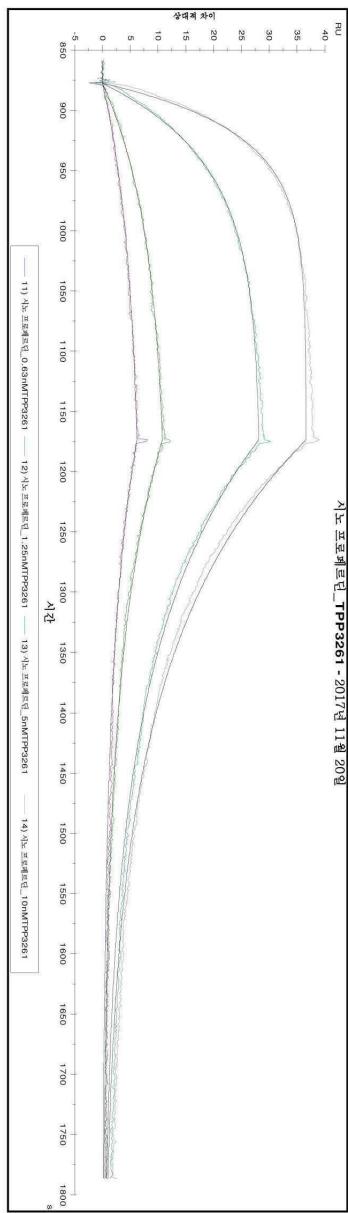


도면9

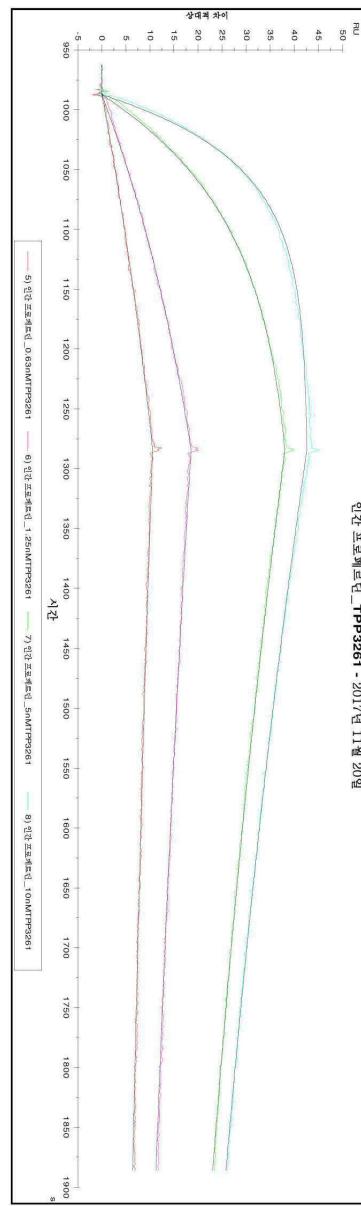


## 도면10

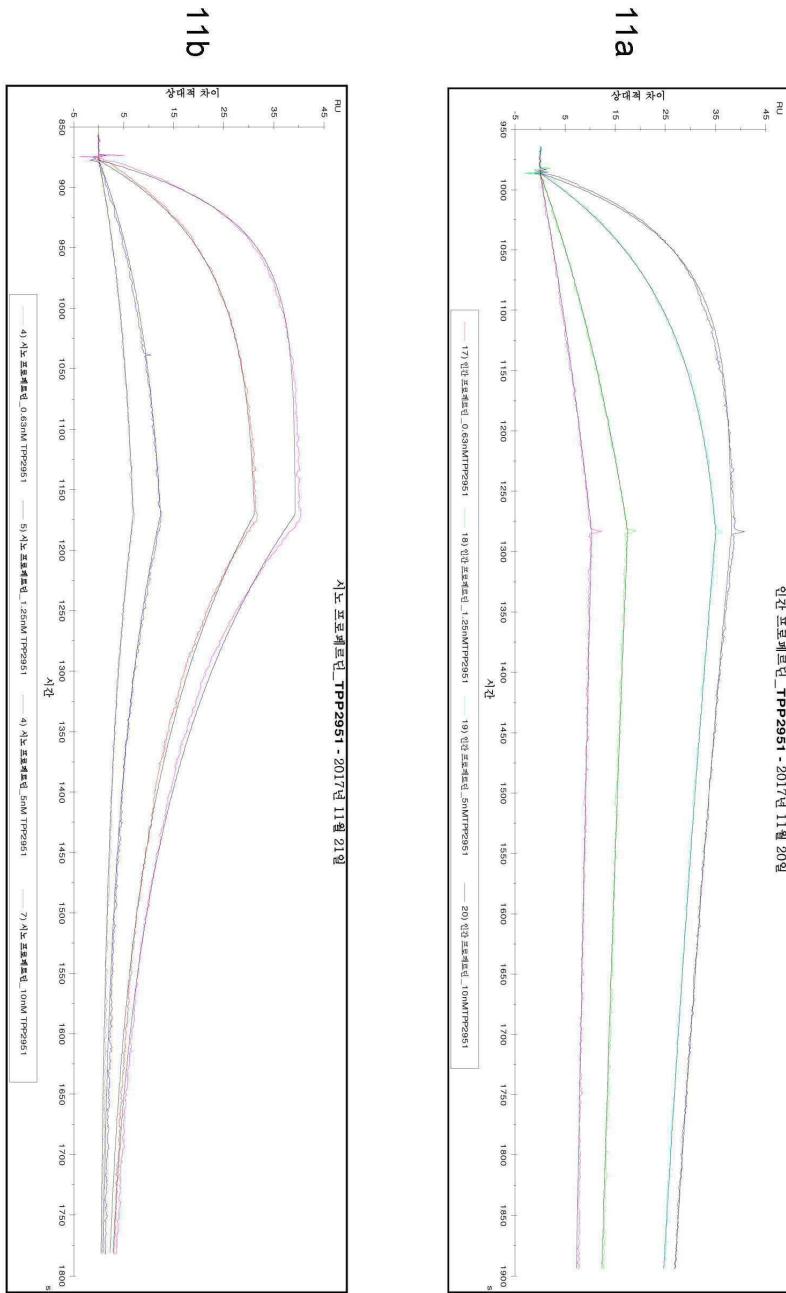
10b



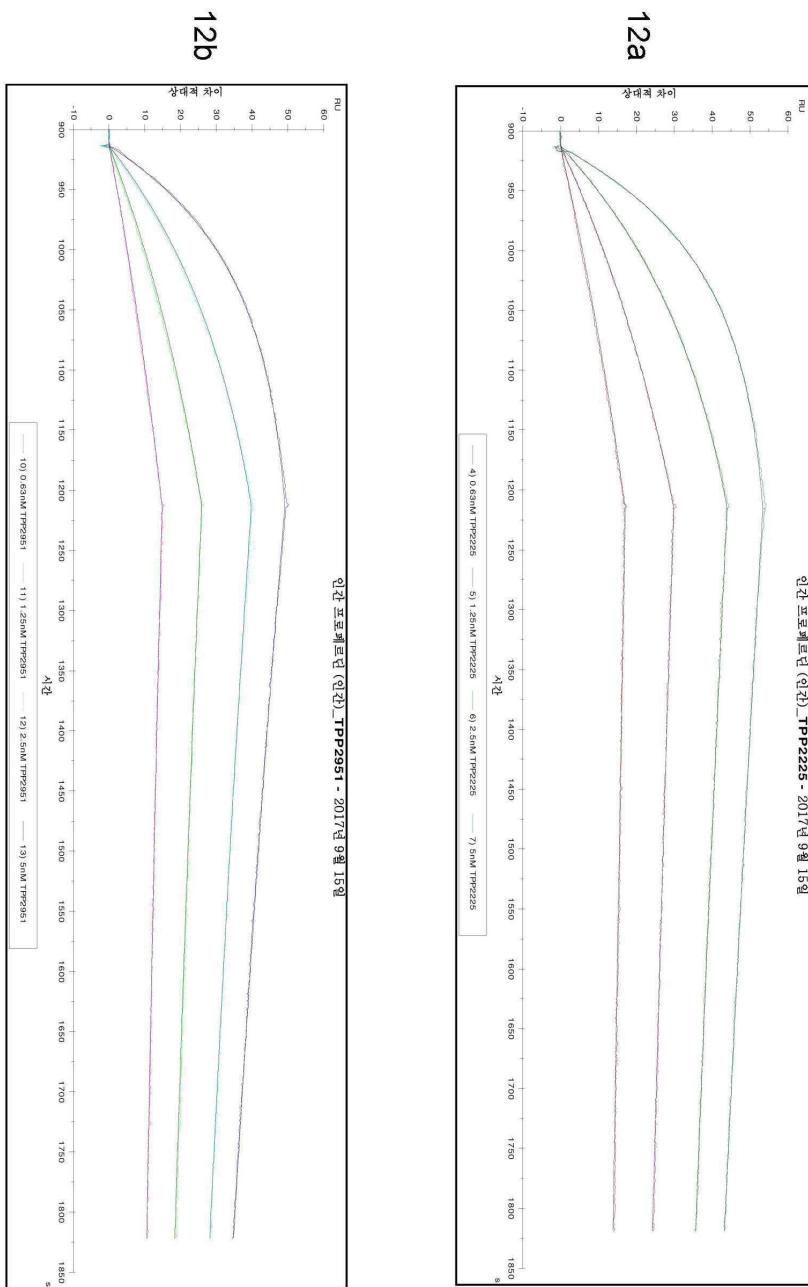
10a



## 도면11



## 도면12



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALEXION PHARMACEUTICALS, INC.

SHERIDAN, Douglas L.

TAMBURINI, Paul P.

MACK Taneisha Ann-Tanara

VOEGTLI, 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 Ser 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 Asp 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 Glu 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 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

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

<210> 16

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 16

Gly Arg Ile Ser Ser Ile Ile His Met Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 17

Leu Gln Tyr Glu Lys His Gly Gly Ala Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 18

Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr Pro Ile His

1 5 10

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 19

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

1 5 10 15

Asp

&lt;210&gt; 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

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 40

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

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 41

Ser Gly Trp Asp Glu Asp Tyr Ala Met Asp Phe

1 5 10

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 42

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 43

His Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 44

Gln His His Tyr Gly Pro Pro Pro Thr

1 5

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 258

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 45

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Ser

115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala 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 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 Ser			
115	120	125	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu			
130	135	140	
Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro 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			

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 256

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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	Asp	
115	120	125													
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													

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 256

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 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 Glu

115 120 125

Gly Gly Gly Glu 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 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 Ser

115 120 125  
 Gly Gly Gly Ser 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 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 Asp			
115	120	125	
Gly Gly Gly Asp 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 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 Glu

115                    120                    125

Gly Gly Gly Gly Glu 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

&lt;400&gt; 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser 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 Asp

115 120 125

Gly Gly Gly Asp 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
-----	-----	-----

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 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 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 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 Ser Gly Gly Gly

115                    120                    125

Gly Ser 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
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			

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100                    105                    110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165                    170                    175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 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 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
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Arg 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
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
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 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 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 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 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

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 60

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg 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

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 61

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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 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 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 Glu

115	120	125	
Gly Gly Gly Glu 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 Sequen  
<220><223> Synthetic Co

S1 S1 S1 S1 4

<210> 64  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 64

dry dry dry dry dry

<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	
aattctcatc atttgtcatc atcatccta tagtcgctcg acacg	45
<210> 67	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 67	
gtccactccc tcgaggtgca gctgggtggag tctggg	36
<210> 68	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 68	
gctcgacacg gtgacactggg tcccctggcc cca	33
<210> 69	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	

&lt;400&gt; 69

cataatagct gacagactaa cagactg 27

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 70

cgaaacaagg gctcatgagc ccgaagt 27

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 71

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

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 129

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 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

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;220&gt;&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (19)..(19)

&lt;223&gt; Xaa can be any naturally occurring amino acid

&lt;400&gt; 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															

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 74

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

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	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

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

50	55	60	
----	----	----	--

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 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 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 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 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 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 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

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 80

Gln Val Leu Leu Glu Glu Ser 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

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 81

Gln Val His Leu Val Glu Ser 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 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

&lt;211&gt; 128

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt;

Synthetic Construct

&lt;400&gt; 83

Gln Val Arg Leu Thr Glu Ser 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

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 84

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

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 86

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

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 87

&lt;211&gt; 129

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 87

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

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 130

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 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		
-----	--	--

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 125

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 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 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 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 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

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 94

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

1 5 10 15

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

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 129

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 95

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser 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

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 126

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 97

Gln Val Gln Leu Ile Glu Ser 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

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 129

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic Construct

&lt;400&gt; 98

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

1 5 10 15

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

1

5

10

15