



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월14일

(11) 등록번호 10-2466591

(24) 등록일자 2022년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 7/06 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01) C07K 16/22 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01) C07K 7/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 7/06 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7023971

(22) 출원일자(국제) 2015년01월30일

심사청구일자 2020년01월30일

(85) 번역문제출일자 2016년08월30일

(65) 공개번호 10-2016-0113717

(43) 공개일자 2016년09월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/013776

(87) 국제공개번호 WO 2015/116933

국제공개일자 2015년08월06일

(30) 우선권주장

61/934,619 2014년01월31일 미국(US)

61/971,009 2014년03월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02013192550 A2*

W02013163631 A2

W02013192546 A1

W02010081173 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

싸이롭스 테라퓨틱스, 인크.

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스
위트 400 오이스터 포인트 블러바드 151

(72) 발명자

무어 스티븐 제임스

미국 94506 캘리포니아주 덴빌 컨트리 메도우즈
레인 218

응우옌 마가렛 티 루우

미국 95121 캘리포니아주 새너제이 푸사테리 웨이
1176

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 문영준

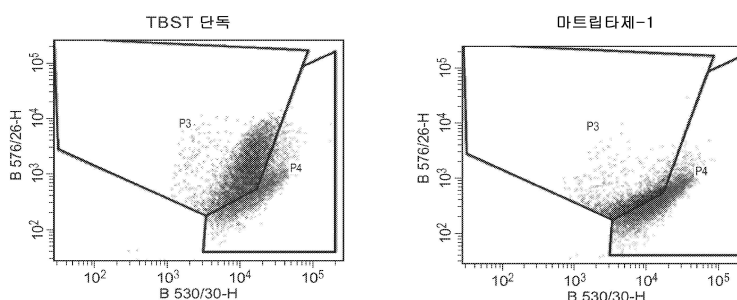
(54) 발명의 명칭 마트립타제 및 U-플라스미노젠 활성화인자 기질 및 다른 절단성 모이어티 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로, 마트립타제 및 u-플라스미노젠 활성화인자(uPA)에서 선택된 하나 이상의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 폴리펩티드에 관한 것이고, 마트립타제 및 u-플라스미노젠 활성화인자에서 선택된 하나 이상의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 거대

(뒷면에 계속)

대표도



분자에 관한 것이며, 마트립타제 및 u-플라스미노겐 활성화인자에서 선택된 하나 이상의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 이들 폴리펩티드의 제조 방법 및 다양한 치료, 진단 및 예방 지표에서의 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/65 (2017.08)

A61K 47/6803 (2017.08)

A61K 47/6835 (2017.08)

C07K 16/00 (2013.01)

C07K 16/22 (2013.01)

C07K 16/40 (2013.01)

C07K 7/08 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2319/50 (2013.01)

(72) 발명자

호스테터 대니얼 알

미국 94306 캘리포니아주 팰로앨토 파크 블러바드
3909

바실제바 올가

미국 95104 캘리포니아주 쿠퍼티노 로드리게스 애
비뉴 #디 20080

명세서

청구범위

청구항 1

항원에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB);

서열번호 286, 306, 361-368로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 절단성 모이어티(CM)로서, 적어도 매트립타제(matriptase) 프로테아제 또는 u-플라스미노겐 활성화인자(uPA) 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM); 및

항원에 결합하는 AB의 능력을 억제하는 차폐 모이어티(MM)를 포함하는 단리된 폴리펩티드로서,

MM은 미절단된 상태의 단리된 폴리펩티드가 N-말단에서 C-말단으로 MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM의 구조적 배열을 포함하도록 CM에 연결되고; 및

MM은 절단된 상태에서 표적에 결합하기 위한 AB와 간섭 또는 경쟁하지 않는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, CM은 서열번호 361, 362, 363, 364 및 306으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 3

제1항에 있어서, CM은 서열번호 365, 366, 367 및 368로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, CM은 서열번호 361, 362, 363 및 364로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 5

제1항에 있어서, CM은 서열번호 361 및 365로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, CM은 표적과 함께 조직 내에 공동 국재하는 프로테아제에 대한 기질인 단리된 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 및 단일 도메인 경쇄 항체로 이루어진 군에서 선택되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, AB는 CM에 직접 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, AB는 연결 펩티드를 통해 CM에 연결되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, MM은 하기 특징 중 하나 이상을 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드:

(a) MM의 아미노산 서열은 표적의 아미노산 서열과 상이함; (b) MM은 40개 아미노산 이하의 폴리펩티드임; (c) MM은 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 표적에 결합하기 위한 AB의 평형 해리 상수보다 큼; 및 (d) MM은 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 표적에 결합하기 위한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않음.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 MM과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 CM과 AB 사이에 연결 펩티드를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 단리된 폴리펩티드는 미절단된 상태에서 N-말단에서 C-말단으로 MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM의 구조적 배열을 가지는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 15

제13항에 있어서, LP1 및 LP2 각각은 1개 내지 20개 아미노산 길이의 펩티드인 단리된 폴리펩티드.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 AB에 연결된 T 세포-관여 scFv를 포함하는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 17

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드는 작용제에 접합되어 있으며, 작용제는 하기로 이루어진 군에서 선택되는 것인 단리된 폴리펩티드:

- (a) 독소 또는 이의 단편,
- (b) 돌라스타틴 또는 이의 유도체,
- (c) 아우리스타틴 또는 이의 유도체,
- (d) 메이탄시노이드 또는 이의 유도체,
- (e) 듀오카르마이신 또는 이의 유도체,
- (f) 칼리케아미신 또는 이의 유도체,
- (g) 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체,
- (h) 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE),
- (i) 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD),
- (j) DM1,
- (k) DM4,
- (m) 검출가능한 모이어티; 및
- (n) 진단제.

청구항 18

제17항에 있어서, 작용제는 링커를 통해 폴리펩티드에 접합되는 것인 단리된 폴리펩티드.

청구항 19

제17항에 있어서, 링커는 절단성 링커인 단리된 폴리펩티드.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 핵산 분자.

청구항 21

제20항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 22

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩티드를 제조하는 방법으로서, 상기 폴리펩티드의 발현을 유도하는 조건 하에 세포를 배양하는 단계, 및 상기 폴리펩티드를 회수하는 단계에 의한 상기 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 23

피험체에서 암 또는 자가면역 질환과 연관된 임상 징후의 증상을 완화시키기 위해 사용되는, 제1항의 단리된 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물로서, 단리된 폴리펩티드는 상기 증상의 완화를 필요로 하는 피험체에게 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 단리된 폴리펩티드는 암 또는 자가면역 질환에 대한 치료제인 부가제와 함께 사용되는 것인 약학 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 피험체는 인간인 약학 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2014년 1월 31일 출원된 미국 가출원 제61/934,619호, 및 2014년 3월 27일 출원된, 미국 가출원 제 61/971,009호를 우선권으로 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 인용된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 대체로 마트립타제 및 u-플라스미노겐 활성화인자(uPA)에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 폴리펩티드, 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 활성화가능한 항체 및 다른 거대 분자, 및 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티를 포함하는 이들 폴리펩티드를 제조하는 방법 및 다양한 치료, 진단 및 예방 지표에서 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 프로테아제는 아미노산 잔기들 사이의 펩티드 결합을 절단하는 효소이다. 일부 프로테아제는 단백질 내 특정 아미노산 서열의 존재를 기반으로 특별한 펩티드 결합을 파괴하는 것으로 알려져 있다. 프로테아제는 모든 유기체에서 천연적으로 발생하며 간단한 분해에서 고도로 조절된 경로까지 다양한 생리학적 반응에 관여한다. 그러나, 많은 병리학적 병태들이 프로테아제의 탈조절된 발현 및/또는 활성과 연관된다. 그와 같이, 부적절한 단백질가수분해는 심혈관, 염증성, 신경퇴행성, 진핵생물, 박테리아 및 바이러스 및 기생충 질환을 비롯하여 암의 발병

및 진행에서 주요한 역할을 할 수 있다.

[0006] 따라서, 프로테아제에 대한 새로운 기질을 동정하고 이들 기질을 다양한 치료, 진단 및 예방 지표에서 사용하고 자 하는 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본원은 마트립타제(본원에서 또한 MT-SP1, 마트립타제-1, 및 마트립타제를 의미하는 다른 용어로도 언급됨) 및 u-플라스미노겐 활성화인자(본원에서 또한 uPA, 우로키나제, 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화인자, 및 uPA를 의미하는 유사한 용어로도 언급됨)에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이들 CM은 다양한 치료, 진단 및 예방 지표에 유용하다.

[0008] 일부 구체예에서, CM은 항체에 연결되거나 또는 아니면 부착된다. 예를 들어, CM은 1 이상의 작용제를 소정 표적에 결합한 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 연결시키는데 사용되어서, CM이 프로테아제, 즉 마트립타제 및/또는 uPA에 노출시 절단되고, 상기 작용제는 항체 또는 항원-결합 단편으로부터 방출된다. 예시적인 표적은 제한 없이, 표 1에 도시한 표적들을 포함한다. 예시적인 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 제한 없이, 표 2에 도시한 표적을 포함한다. 일부 구체예에서, 미절단 상태의 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-CM-(항체 또는 항원-결합 단편) 또는 (항체 또는 항원-결합 단편)-CM-체제. 일부 구체예에서, 항체는 항체 또는 항원-결합 단편과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 CM과 접합된 작용제 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0009] 일부 구체예에서, 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 여기서 미절단된 상태의 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-LP1-CM-LP2--(항체 또는 항원-결합 단편) 또는 (항체 또는 항원-결합 단편)-LP2-CM-LP1-체제. 일부 구체예에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.

[0010] 일부 구체예에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GG)_n$, $(SGGS)_n$ (서열번호 385) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호 386)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0011] 일부 구체예에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 387), GSGGG(서열번호 388), GSGGG(서열번호 389), GSGGG(서열번호 390), GGGSG(서열번호 391), 및 GSSSG(서열번호 392)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0012] 일부 구체예에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGSGG(서열번호 393), GSSGGSGSGG(서열번호 394), GSSGGSGSGGS(서열번호 395), GSSGGSGSGSGSGGS(서열번호 396), GSSGGSGSGG(서열번호 397), 또는 GSSGGSGSGGS(서열번호 398)을 포함한다.

[0013] 일부 구체예에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 399), GSSGT(서열번호 400) 또는 GSSG(서열번호 401)을 포함한다.

[0014] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 표적에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다.

[0015] 일부 구체예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 구체예에서, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 구체예에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화 또는 완전 인간 단일클론 항체이다.

[0016] 일부 구체예에서, 프로테아제, 즉, 마트립타제 및/또는 uPA는 조직에서 표적과 공동 국재하고, 프로테아제는 항체가 프로테아제에 노출시 항체의 CM을 절단한다.

[0017] 일부 구체예에서, CM은 길이가 최대 15개 아미노산인 폴리펩티드이다.

[0018] 일부 구체예에서, CM은 적어도 마트립타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM은 적어도 uPA에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM은 적어도 마트립타제 및 uPA에 대한 기질이다.

[0019] 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 적어도 하나의 다른 프로테아제에 의한 절단에 내성이다. 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 적어도 플라스민에 의한 절단에

내성이다. 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 적어도 조직 플라스미노겐 활성화 인자(tPA)에 의한 절단에 내성이다.

[0020] 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 인식되는 모티프 서열을 포함하나, 단, 본원의 임의의 소정 모티프 서열에 대해서,

[0021] (i) CM은 다음의 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 402), SARGPSRW(서열번호 403), 또는 TARGPSFK(서열번호 404) 중 어느 하나를 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 아미노산 서열, 예를 들어 TARGPSW(서열번호 405)을 포함하지 않고/않거나;

[0022] (ii) CM은 다음의 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406), GGWHTGRN(서열번호 407), HTGRSGAL(서열번호 408), 또는 PLTGRSGG(서열번호 409) 중 어느 하나를 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 서열, 예를 들어 LTGRSGA(서열번호 410)을 포함하지 않고/않거나,

[0023] (iii) CM은 다음의 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 411), RGAFAFNP(서열번호 412), SSRGPAYL(서열번호 413), 또는 RGPATPIM(서열번호 414) 중 어느 하나를 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 서열, 예를 들어 RGA(서열번호 415)을 포함하지 않는다.

[0024] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 적어도 마트립타제에 대한 기질이고 하기 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 모티프 서열은 하기 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.

[0025] [표 8a]

표 8A. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 1

코어 CM 공통 1	코어 CM 공통 1의 아속
$X_1X_2X_3X_4X_5$ (서열번호 1), 여기서: X_1 은 A, G, H, K, L, N, P, R, S, 또는 V; X_2 는 A, H, L, M, P, Q, R, S, 또는 V; X_3 은 A, E, F, G, I, L, P, R, S, T, 또는 V; X_4 는 A, I, K, N, R, T, 또는 W; 및 X_5 는 A, G, I, L, M, Q, R, S, 또는 V	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (서열번호 2), 여기서 X_1 은 A, G, P, R, S, 또는 V; X_2 는 A, L, M, P, S, 또는 V; X_3 은 G, L, 또는 P; X_4 는 R; 및 X_5 는 A, G, R, S, 또는 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (서열번호 3), 여기서 X_1 은 A, P, R, S, 또는 V; X_2 는 A, L, M, S, 또는 V; X_3 은 P; X_4 는 R; 및 X_5 는 A, G, S, 또는 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (서열번호 4), 여기서: X_1 은 A, P, 또는 R; X_2 는 A, S, 또는 V; X_3 은 P; X_4 는 R; 및 X_5 는 S 또는 V
	$X_1X_2X_3X_4X_5$ (서열번호 5), 여기서: X_1 은 A, P, 또는 R; X_2 는 A 또는 S; X_3 은 P; X_4 는 R; 및 X_5 는 S

[0026]

[0027] [표 8B]

표 8B. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 2

코어 CM 공통 2	코어 CM 공통 2 의 아속
<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 6), 여기서:</p> <p>X₁₀은 A, L, P, R, S, T, 또는 V;</p> <p>X₁₁은 K 또는 R;</p> <p>X₁₂는 D 또는 R;</p> <p>X₁₃은 A, G, L, M, S, T, V, 또는 W; 및</p> <p>X₁₄는 F, G, M, P, 또는 V</p>	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 7), 여기서: X₁₀은 A, R, S, 또는 T; X₁₁은 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃은 L 또는 V; 및 X₁₄는 F 또는 P</p>
	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 8), 여기서: X₁₀은 A, S, 또는 T; X₁₁은 K 또는 R; X₁₂는 R; X₁₃은 L 또는 V; 및 X₁₄는 F 또는 P</p>
	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 9), 여기서: X₁₀은 S 또는 T; X₁₁은 R; X₁₂는 R; X₁₃은 L 또는 V; 및 X₁₄는 P</p>

[0028]

[0029] [표 8C]

표 8C. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 3

코어 CM 공통 3	코어 CM 공통 3 의 아속
<p>X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 10), 여기서:</p> <p>X₂₀은 E, G, P, R, S, V, 또는 W;</p> <p>X₂₁은 A, G, L, M, P, S, 또는 V;</p> <p>X₂₂는 A, I, L, 또는 R;</p> <p>X₂₃은 A, G, I, 또는 P; 및</p> <p>X₂₄는 G 또는 R</p>	<p>X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 11), 여기서: X₂₀은 G, P, R, S, 또는 V; X₂₁은 P 또는 V; X₂₂는 L 또는 R; X₂₃은 G; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>
	<p>X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 12), 여기서: X₂₀은 P 또는 R; X₂₁은 P; X₂₂는 L; X₂₃은 G; 및 X₂₄는 R</p>

[0030]

[0031] [표 8D]

표 8D. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 4

코어 CM 공통 4	코어 CM 공통 4 의 아속
<p>X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 13), 여기서:</p> <p>X₂₆은 A, G, H, L, R, 또는 S;</p> <p>X₂₇은 D, H, N, R, S, T, 또는 W;</p> <p>X₂₈은 A, N, P, R, S, T, 또는 V;</p> <p>X₂₉는 F, G, L, M, P, Q, R, S, 또는 Y; 및</p> <p>X₃₀은 I, G, L, P, S, V, 또는 W</p>	<p>X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 14), 여기서: X₂₆은 A, G, H, L, R, 또는 S; X₂₇은 D, H, R, 또는 T; X₂₈은 A, P, R, S, T, 또는 V; X₂₉는 F, G, L, M, P, 또는 S; 및 X₃₀은 G, L, P, S, V, 또는 W</p>
	<p>X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 15), 여기서: X₂₆은 G, L, 또는 S; X₂₇은 R 또는 T; X₂₈은 A, P, 또는 S; X₂₉는 F, G, M, 또는 S; 및 X₃₀은 G, P, S, V, 또는 W</p>
	<p>X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 16), 여기서:</p> <p>X₂₆은 s G, L, 또는 S; X₂₇은 R; X₂₈은 A 또는 S; X₂₉는 G 또는 M; 및 X₃₀은 G, P, S, 또는 W</p>
	<p>X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 17), 여기서: X₂₆은 L; X₂₇은 R; X₂₈은 A 또는 S; X₂₉는 G; 및 X₃₀은 W</p>

[0032]

[0033] [표 8E]

표 8E. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 5

코어 CM 공통 5	코어 CM 공통 5의 아속
X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (서열번호 18), 여기서: X ₃₆ 은 G, K, L, S, V, 또는 W; X ₃₇ 은 G, I, P, Q, R, 또는 S; X ₃₈ 은 R; X ₃₉ 는 G, K, R, S, 또는 V; 및 X ₄₀ 은 A, C, G, L, M, P, S, V, 또는 Y	X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (서열번호 19), 여기서: X ₃₆ 은 G, L, S, V, 또는 W; X ₃₇ 은 G, Q, R, 또는 S; X ₃₈ 은 R; X ₃₉ 는 G, S, 또는 V; 및 X ₄₀ 은 A, G, L, S, 및 V
	X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ (서열번호 20), 여기서: X ₃₆ 은 V; X ₃₇ 은 S; X ₃₈ 은 R; X ₃₉ 는 S; 및 X ₄₀ 은 A 및 V

[0034]

[0035] [표 8F]

표 8F. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 6

코어 CM 공통 6	코어 CM 공통 6의 아속
X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (서열번호 21), 여기서: X ₄₂ 는 A, E, G, I, L, M, R, 또는 S; X ₄₃ 은 A, G, K, L, N, R, S, 또는 V; X ₄₄ 는 F, H, L, R, 또는 Y; X ₄₅ 는 A, F, G, H, P, 또는 S; 및 X ₄₆ 은 F, G, M, N, P, R, S, 또는 V	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (서열번호 22), 여기서: X ₄₂ 는 A, E, G, L, M, R, 또는 S; X ₄₃ 은 G, K, L, N, R, S, 또는 V; X ₄₄ 는 R 또는 Y; X ₄₅ 는 A, F, G, P, 또는 S; 및 X ₄₆ 은 F, G, M, P, R, S, 또는 V
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (서열번호 23), 여기서: X ₄₂ 는 A, E, G, M, 또는 S; X ₄₃ 은 G, L, S, 또는 V; X ₄₄ 는 R 또는 Y; X ₄₅ 는 A, G, P, 또는 S; 및 X ₄₆ 은 F, G, M, P, R, S, 또는 V
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (서열번호 24), 여기서: X ₄₂ 는 A, G, 또는 S; X ₄₃ 은 L, S, 또는 V; X ₄₄ 는 R; X ₄₅ 는 A; 및 X ₄₆ 은 M 또는 P
	X ₄₂ X ₄₃ X ₄₄ X ₄₅ X ₄₆ (서열번호 25), 여기서: X ₄₂ 는 A; X ₄₃ 은 L, S 또는 V; X ₄₄ 는 R; X ₄₅ 는 A; 및 X ₄₆ 은 M 또는 P

[0036]

[0037] [표 8G]

표 8G. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 7

코어 CM 공통 7	코어 CM 공통 7의 아속
X ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ (서열번호 26), 여기서: X ₅₀ 은 A, E, K, L, P, S, T, V, W, 또는 Y; X ₅₁ 은 A, I, L, P, R, S, V, 또는 Y; X ₅₂ 는 E, G, H, L, P, 또는 V; X ₅₃ 은 G, K, L, 또는 R; 및 X ₅₄ 는 Q 또는 R	X ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ (서열번호 27), 여기서: X ₅₀ 은 E, P, S, V, 또는 W; X ₅₁ 은 A, P, R, S, V, 또는 Y; X ₅₂ 는 E, G, H, L, P, 또는 V; X ₅₃ 은 G, K, L, 또는 R; 및 X ₅₄ 는 Q 또는 R
	X ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ (서열번호 28), 여기서: X ₅₀ 은 P 또는 V; X ₅₁ 은 A, P, 또는 R; X ₅₂ 는 E, G, P, 또는 V; X ₅₃ 은 G 또는 R; 및 X ₅₄ 는 R
	X ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ (서열번호 29), 여기서: X ₅₀ 은 P 또는 V; X ₅₁ 은 A 또는 R; X ₅₂ 는 G 또는 V; X ₅₃ 은 G 또는 R; 및 X ₅₄ 는 R
	X ₅₀ X ₅₁ X ₅₂ X ₅₃ X ₅₄ (서열번호 30), 여기서: X ₅₀ 은 P 또는 V; X ₅₁ 은 A; X ₅₂ 는 G 또는 V; X ₅₃ 은 R; 및 X ₅₄ 는 R

[0038]

[0039] [표 8H]

표 8H. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 8

코어 CM 공통 8	코어 CM 공통 8 의 아속
X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ (서열번호 31), 여기서: X ₅₇ 은 A, G, I, K, P, S, 또는 T; X ₅₈ 은 R 또는 T; X ₅₉ 는 H, M, 또는 S; X ₆₀ 은 F, M, 또는 R; 및 X ₆₁ 은 A, G, I, L, P, Q, R, S, V, 또는 W	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ (서열번호 32), 여기서: X ₅₇ 은 A, G, I, K, S, 또는 T; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 F, M, 또는 R; 및 X ₆₁ 은 A, I, L, R, 또는 W
	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ (서열번호 33), 여기서: X ₅₇ 은 G 또는 K; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 는 M; 및 X ₆₁ 은 A, L, R, 또는 W
	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ (서열번호 34), 여기서: X ₅₇ 은 G; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 M; 및 X ₆₁ 은 A 또는 L

[0040]

[0041] [표 8I]

표 8I. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 9

코어 CM 공통 9	코어 CM 공통 9 의 아속
X ₆₇ X ₆₈ X ₆₉ X ₇₀ X ₇₁ (서열번호 35), 여기서: X ₆₇ 은 s I, L, 또는 S; X ₆₈ 은 A, G, K, P, R, 또는 V; X ₆₉ 는 L, R 또는 S; X ₇₀ 은 A, K, M, P, R, S, 또는 T; 및 X ₇₁ 은 F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, 또는 V	X ₆₇ X ₆₈ X ₆₉ X ₇₀ X ₇₁ (서열번호 36), 여기서: X ₆₇ 은 I 또는 L; X ₆₈ 은 A, G, P, 또는 V; X ₆₉ 는 R; X ₇₀ 은 A, M, P, R, S, 또는 T; 및 X ₇₁ 은 G, K, L, R, S, 또는 V
	X ₆₇ X ₆₈ X ₆₉ X ₇₀ X ₇₁ (서열번호 37), 여기서: X ₆₇ 은 L; X ₆₈ 은 A, G, P, 또는 V; X ₆₉ 는 R; X ₇₀ 은 A, M, P, R, 또는 S; 및 X ₇₁ 은 G, K, L, S, 또는 V
	X ₆₇ X ₆₈ X ₆₉ X ₇₀ X ₇₁ (서열번호 38), 여기서: X ₆₇ 은 L; X ₆₈ 은 A, G, 또는 P; X ₆₉ 는 R; X ₇₀ 은 A 또는 S; 및 X ₇₁ 은 G 또는 L
	X ₆₇ X ₆₈ X ₆₉ X ₇₀ X ₇₁ (서열번호 39), 여기서: X ₆₇ 은 L; X ₆₈ 은 A 또는 P; X ₆₉ 는 R; X ₇₀ 은 A; 및 X ₇₁ 은 G 또는 L

[0042]

[0043] [표 8J]

표 8J. 마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 10

코어 CM 공통 10	코어 CM 공통 10 의 아속
<p>$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (서열번호 40), 여기서:</p> <p>X_{74} 은 E, L, Q, S, T 또는 V;</p> <p>X_{75} 는 L, R, 또는 S;</p> <p>X_{76} 은 H, K, 또는 R;</p> <p>X_{77} 은 A, M, R, 또는 S; 및</p> <p>X_{78} 은 G, L, M, R, S, 또는 W</p>	<p>$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (서열번호 41), 여기서: X_{74} 는 E, L, T 또는 V; X_{75} 는 R 또는 S; X_{76} 은 K 또는 R; X_{77} 은 M, R, 또는 S; 및 X_{78} 은 G, L, M, S, 또는 W</p>
	<p>$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (서열번호 42), 여기서: X_{74} 는 E, T 또는 V; X_{75} 는 R 또는 S; X_{76} 은 K 또는 R; X_{77} 은 M 또는 R; 및 X_{78} 은 G, L, M, S, 또는 W</p>
	<p>$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (서열번호 43), 여기서: X_{74} E 또는 V; X_{75} 는 S; X_{76} 은 K 또는 R; X_{77} 은 R; 및 X_{78} 은 L, S, 또는 W</p>
	<p>$X_{74}X_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (서열번호 44), 여기서: X_{74} 는 E; X_{75} 는 S; X_{76} 은 K 또는 R; X_{77} 은 R; 및 X_{78} 은 L 또는 W</p>

[0044]

[0045] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 적어도 마트립타제에 대한 기질이고 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열 중 하나를 기반으로 하는 확장된 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 확장된 공통 서열을 하기 표 9A-9J-3에 나타난 공통 서열이다.

[0046] [표 9A]

표 9A. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 1

확장된 코어 CM 공통 1	확장된 코어 CM 공통 1 의 아속
<p>$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열번호 45), 여기서:</p> <p>X_1 은 A, G, H, K, L, N, P, R, S, 또는 V;</p> <p>X_2 는 A, H, L, M, P, Q, R, S, 또는 V;</p> <p>X_3 은 A, E, F, G, I, L, P, R, S, T, 또는 V;</p> <p>X_4 는 A, I, K, N, R, T, 또는 W;</p> <p>X_5 는 A, G, I, L, M, Q, R, S, 또는 V; 및</p> <p>X_6 은 F, G, H, L, M, R, S, 또는 W</p>	<p>$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열번호 46), 여기서: X_1 은 A, G, P, R, S, 또는 V; X_2 는 A, L, M, P, S, 또는 V; X_3 은 G, L, 또는 P; X_4 는 R; X_5 는 A, G, R, S, 또는 V; 및 X_6 은 F, G, H, L, M, S, 또는 W</p>
	<p>$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열번호 47), 여기서: X_1 은 A, P, R, S, 또는 V; X_2 는 A, L, M, S, 또는 V; X_3 은 P; X_4 는 R; X_5 는 A, G, S, 또는 V; 및 X_6 은 F, G, H, M, S, 또는 W</p>
	<p>$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열번호 48), 여기서: X_1 은 A, P, 또는 R; X_2 는 A, S, 또는 V; X_3 은 P; X_4 는 R; X_5 는 S 또는 V; 및 X_6 은 F, G, H, M, 또는 S</p>
	<p>$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (서열번호 49), 여기서: X_1 은 A, P, 또는 R; X_2 는 A 또는 S; X_3 은 P; X_4 는 R; X_5 는 S; 및 X_6 은 F, G, H, 또는 S</p>

[0047]

[0048] [표 9B-1]

표 9B-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 2A

확장된 코어 CM 공통 2A	확장된 코어 CM 공통 2A의 아속
<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 50), 여기서:</p> <p>X₉는 A, E, G, L, P, Q, S, T 또는 V; X₁₀는 A, L, P, R, S, T, 또는 V; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃는 A, G, L, M, S, T, V, 또는 W; 및 X₁₄는 F, G, M, P, 또는 V</p>	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 51), 여기서: X₉는 E, G, L, P, Q 또는 S; X₁₀는 A, R, S, 또는 T; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃는 L 또는 V; 및 X₁₄는 F 또는 P</p>
	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 52), 여기서: X₉는 E, L, P 또는 Q; X₁₀는 A, S, 또는 T; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 R; X₁₃는 L 또는 V; 및 X₁₄는 F 또는 P</p>
	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (서열번호 53), 여기서: X₉는 E, P 또는 Q; X₁₀는 S 또는 T; X₁₁는 R; X₁₂는 R; X₁₃는 L 또는 V; 및 X₁₄는 P</p>

[0049]

[0050] [표 9B-2]

표 9B-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 2B

확장된 코어 CM 공통 2B	확장된 코어 CM 공통 2B의 아속
<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 54), 여기서:</p> <p>X₁₀는 A, L, P, R, S, T, 또는 V; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃는 A, G, L, M, S, T, V, 또는 W; X₁₄는 F, G, M, P, 또는 V; 및 X₁₅는 G, L, M, N, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 55), 여기서: X₁₀는 A, R, S, 또는 T; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃는 L 또는 V; X₁₄는 F 또는 P; 및 X₁₅는 G, L, S 또는 V</p>
	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 56), 여기서: X₁₀는 A, S, 또는 T; X₁₁는 K 또는 R; X₁₂는 R; X₁₃는 L 또는 V; X₁₄는 F 또는 P; 및 X₁₅는 G, L, S 또는 V</p>
	<p>X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 57), 여기서: X₁₀는 S 또는 T; X₁₁는 R; X₁₂는 R; X₁₃는 L 또는 V; X₁₄는 P; 및 X₁₅는 L 또는 V</p>

[0051]

[0052] [표 9B-3]

표 9B-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 2C

확장된 코어 CM 공통 2C	확장된 코어 CM 공통 2C의 아속
<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 58), 여기서:</p> <p>X₉는 A, E, G, L, P, Q, S, T 또는 V; X₁₀는 A, L, P, R, S, T, 또는 V; X₁₁은 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃는 A, G, L, M, S, T, V, 또는 W; X₁₄는 F, G, M, P, 또는 V; 및 X₁₅는 G, L, M, N, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 59), 여기서: X₉는 E, G, L, P, Q 또는 S; X₁₀은 A, R, S, 또는 T; X₁₁은 K 또는 R; X₁₂는 D 또는 R; X₁₃은 L 또는 V; X₁₄는 F 또는 P; 및 X₁₅는 G, L, S 또는 V</p>
	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 60), 여기서: X₉는 E, L, P 또는 Q; X₁₀은 A, S, 또는 T; X₁₁은 K 또는 R; X₁₂는 R; X₁₃은 L 또는 V; X₁₄는 F 또는 P; 및 X₁₅는 G, L, S 또는 V</p>
	<p>X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅ (서열번호 61), 여기서: X₉는 E, P 또는 Q; X₁₀은 S 또는 T; X₁₁은 R; X₁₂는 R; X₁₃은 L 또는 V; X₁₄는 P; 및 X₁₅는 L 또는 V</p>

[0053]

[0054] [표 9C-1]

표 9C-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 3A

확장된 코어 CM 공통 3A	확장된 코어 CM 공통 3A의 아속
<p>X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 62), 여기서:</p> <p>X₁₉는 D, G, K, S, T, 또는 V; X₂₀은 E, G, P, R, S, V, 또는 W; X₂₁은 A, G, L, M, P, S, 또는 V; X₂₂는 A, I, L, 또는 R; X₂₃은 A, G, I, 또는 P; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>	<p>X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 63), 여기서: X₁₉는 G, K, 또는 S; X₂₀은 G, P, R, S, 또는 V; X₂₁은 P 또는 V; X₂₂는 L 또는 R; X₂₃은 G; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>
	<p>X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 64), 여기서: X₁₉는 G 또는 S; X₂₀은 P 또는 R; X₂₁은 P; X₂₂는 L; X₂₃은 G; X₂₄는 R</p>

[0055]

[0056] [표 9C-2]

표 9C-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 3B

확장된 코어 CM 공통 3B	확장된 코어 CM 공통 3B의 아속
<p>X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 65), 여기서:</p> <p>X₁₈은 C, G, I, L 또는 S; X₁₉는 D, G, K, S, T, 또는 V; X₂₀은 E, G, P, R, S, V, 또는 W; X₂₁은 A, G, L, M, P, S, 또는 V; X₂₂는 A, I, L, 또는 R; X₂₃은 A, G, I, 또는 P; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>	<p>X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 66), 여기서: X₁₈은 C, G, 또는 S; X₁₉는 G, K, 또는 S; X₂₀은 G, P, R, S, 또는 V; X₂₁은 P 또는 V; X₂₂는 L 또는 R; X₂₃은 G; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>
	<p>X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 67), 여기서: X₁₈은 C, G, 또는 S; X₁₉는 G 또는 S; X₂₀은 P 또는 R; X₂₁은 P; X₂₂는 L; X₂₃은 G; X₂₄는 R</p>

[0057]

[0058]

[표 9C-3]

표 9C-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 3C

확장된 코어 CM 공통 3C	확장된 코어 CM 공통 3C의 아속
<p>X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 68), 여기서: X₁₇은 G 또는 S; X₁₈은 C, G, I, L 또는 S; X₁₉는 D, G, K, S, T, 또는 V; X₂₀은 E, G, P, R, S, V, 또는 W; X₂₁은 A, G, L, M, P, S, 또는 V; X₂₂는 A, I, L, 또는 R; X₂₃은 A, G, I, 또는 P; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>	<p>X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 69), 여기서: X₁₇은 G 또는 S; X₁₈은 C, G, 또는 S; X₁₉는 G, K, 또는 S; X₂₀은 G, P, R, S, 또는 V; X₂₁은 P 또는 V; X₂₂는 L 또는 R; X₂₃은 G; 및 X₂₄는 G 또는 R</p>
	<p>X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄ (서열번호 70), 여기서: X₁₇은 G 또는 S; X₁₈은 C, G, 또는 S; X₁₉는 G 또는 S; X₂₀은 P 또는 R; X₂₁은 P; X₂₂는 L; X₂₃은 G; X₂₄는 R</p>

[0059]

[0060]

[표 9D-1]

표 9D-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 4A

확장된 코어 CM 공통 4A	확장된 코어 CM 공통 4A의 아속
<p>X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 71), 여기서: X₂₅는 G, M, R, 또는 S; X₂₆은 A, G, H, L, R, 또는 S; X₂₇은 D, H, N, R, S, T, 또는 W; X₂₈은 A, N, P, R, S, T, 또는 V; X₂₉는 F, G, L, M, P, Q, R, S, 또는 Y; 및 X₃₀은 I, G, L, P, S, V, 또는 W</p>	<p>X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 72), 여기서: X₂₅는 G, M, R, 또는 S; X₂₆은 A, G, H, L, R, 또는 S; X₂₇은 D, H, R, 또는 T; X₂₈은 A, P, R, S, T, 또는 V; X₂₉는 F, G, L, M, P, 또는 S; 및 X₃₀은 G, L, P, S, V, 또는 W</p>
	<p>X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 73), 여기서: X₂₅는 G, M, R, 또는 S; X₂₆은 G, L, 또는 S; X₂₇은 R 또는 T; X₂₈은 A, P, 또는 S; X₂₉는 F, G, M, 또는 S; 및 X₃₀은 G, P, S, V, 또는 W</p>
	<p>X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 74), 여기서: X₂₅는 G, M, R, 또는 S; X₂₆은 G, L, 또는 S; X₂₇은 R; X₂₈은 A 또는 S; X₂₉는 G 또는 M; 및 X₃₀은 G, P, S, 또는 W</p>
	<p>X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (서열번호 75), 여기서: X₂₅는 M; X₂₆은 L; X₂₇은 R; X₂₈은 A 또는 S; X₂₉는 G; 및 X₃₀은 W</p>

[0061]

[0062] [표 9D-2]

표 9D-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 4B

확장된 코어 CM 공통 4B	확장된 코어 CM 공통 4B의 아속
<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열번호 76), 여기서:</p> <p>X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 A, G, H, L, R, 또는 S; X_{27}는 D, H, N, R, S, T, 또는 W; X_{28}는 A, N, P, R, S, T, 또는 V; X_{29}는 F, G, L, M, P, Q, R, S, 또는 Y; X_{30}는 I, G, L, P, S, V, 또는 W; 및 X_{31}는 G, P, R, 또는 S</p>	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열번호 77), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 A, G, H, L, R, 또는 S; X_{27}는 D, H, R, 또는 T; X_{28}는 A, P, R, S, T, 또는 V; X_{29}는 F, G, L, M, P, 또는 S; X_{30}는 G, L, P, S, V, 또는 W; 및 X_{31}는 G, P, R, 또는 S</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열번호 78), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 G, L, 또는 S; X_{27}는 R 또는 T; X_{28}는 A, P, 또는 S; X_{29}는 F, G, M, 또는 S; X_{30}는 G, P, S, V, 또는 W; 및 X_{31}는 G, R, 또는 S</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열번호 79), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 G, L, 또는 S; X_{27}는 R; X_{28}는 A 또는 S; X_{29}는 G 또는 M; X_{30}는 G, P, S, 또는 W; 및 X_{31}는 G, R, 또는 S</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$ (서열번호 80), 여기서: X_{25}는 M; X_{26}는 L; X_{27}는 R; X_{28}는 A 또는 S; X_{29}는 G; X_{30}는 W; 및 X_{31}는 R</p>

[0063]

[0064] [표 9D-3]

표 9D-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 4C

확장된 코어 CM 공통 4C	확장된 코어 CM 공통 4C의 아속
<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (서열번호 81), 여기서:</p> <p>X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 A, G, H, L, R, 또는 S; X_{27}는 D, H, N, R, S, T, 또는 W; X_{28}는 A, N, P, R, S, T, 또는 V; X_{29}는 F, G, L, M, P, Q, R, S, 또는 Y; X_{30}는 I, G, L, P, S, V, 또는 W; X_{31}는 G, P, R, 또는 S; 및 X_{32}는 G, L, R, S, 또는 V</p>	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (서열번호 82), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 A, G, H, L, R, 또는 S; X_{27}는 D, H, R, 또는 T; X_{28}는 A, P, R, S, T, 또는 V; X_{29}는 F, G, L, M, P, 또는 S; X_{30}는 G, L, P, S, V, 또는 W; X_{31}는 G, P, R, 또는 S; 및 X_{32}는 G, L, R, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (서열번호 83), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 G, L, 또는 S; X_{27}는 R 또는 T; X_{28}는 A, P, 또는 S; X_{29}는 F, G, M, 또는 S; X_{30}는 G, P, S, V, 또는 W; X_{31}는 G, R, 또는 S; 및 X_{32}는 G, L, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (서열번호 84), 여기서: X_{25}는 G, M, R, 또는 S; X_{26}는 G, L, 또는 S; X_{27}는 R; X_{28}는 A 또는 S; X_{29}는 G 또는 M; X_{30}는 G, P, S, 또는 W; X_{31}는 G, R, 또는 S; 및 X_{32}는 G, L, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}$ (서열번호 85), 여기서: X_{25}는 M; X_{26}는 L; X_{27}는 R; X_{28}는 A 또는 S; X_{29}는 G; X_{30}는 W; X_{31}는 R; 및 X_{32}는 G, L, 또는 S</p>

[0065]

[0066] [표 9E-1]

표 9E-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 5A

확장된 코어 CM 공통 5A	확장된 코어 CM 공통 5A의 아속
<p>X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 86), 여기서:</p> <p>X₃₅는 A, E, G, H, I, L, N, P, S, 또는 V;</p> <p>X₃₆는 G, K, L, S, V, 또는 W;</p> <p>X₃₇는 G, I, P, Q, R, 또는 S;</p> <p>X₃₈는 R;</p> <p>X₃₉는 G, K, R, S, 또는 V; 및</p> <p>X₄₀는 A, C, G, L, M, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 87), 여기서: X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆는 G, L, S, V, 또는 W; X₃₇는 G, Q, R, 또는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 G, S, 또는 V; 및 X₄₀는 A, G, L, S, 또는 V</p>
	<p>X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 88), 여기서: X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆는 V; X₃₇는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 S; 및 X₄₀는 A 또는 V</p>
	<p>X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 89), 여기서: X₃₅는 I; X₃₆는 V; X₃₇는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 S; 및 X₄₀는 A 또는 V</p>

[0067]

[0068] [표 9E-2]

표 9E-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 5B

확장된 코어 CM 공통 5B	확장된 코어 CM 공통 5B의 아속
<p>X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 90), 여기서:</p> <p>X₃₄는 A, G, K, M, P, Q, S, V, 또는 Y;</p> <p>X₃₅는 A, E, G, H, I, L, N, P, S, 또는 V;</p> <p>X₃₆는 G, K, L, S, V, 또는 W;</p> <p>X₃₇는 G, I, P, Q, R, 또는 S;</p> <p>X₃₈는 R;</p> <p>X₃₉는 G, K, R, S, 또는 V; 및</p> <p>X₄₀는 A, C, G, L, M, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 91), 여기서: X₃₄는 A, G, K, S, V, 또는 Y; 및 X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆는 G, L, S, V, 또는 W; X₃₇는 G, Q, R, 또는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 G, S, 또는 V; 및 X₄₀는 A, G, L, S, 또는 V</p>
	<p>X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 92), 여기서: X₃₄는 G, S, V, 또는 Y; X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆는 V; X₃₇는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 S; 및 X₄₀는 A 또는 V</p>
	<p>X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 93), 여기서: X₃₄는 Y; X₃₅는 I; X₃₆는 V; X₃₇는 S; X₃₈는 R; X₃₉는 S; 및 X₄₀는 A 또는 V</p>

[0069]

[0070] [표 9E-3]

표 9E-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 5C

확장된 코어 CM 공통 5C	확장된 코어 CM 공통 5C의 아속
<p>X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 94), 여기서:</p> <p>X₃₃은 G, K, P, Q, S, 또는 T; X₃₄는 A, G, K, M, P, Q, S, V, 또는 Y; X₃₅는 A, E, G, H, I, L, N, P, S, 또는 V; X₃₆은 G, K, L, S, V, 또는 W; X₃₇은 G, I, P, Q, R, 또는 S; X₃₈은 R; X₃₉는 G, K, R, S, 또는 V; 및 X₄₀은 A, C, G, L, M, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 95), 여기서: X₃₃은 G, P, Q, S, 또는 T; X₃₄는 A, G, K, S, V, 또는 Y; 및 X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆은 G, L, S, V, 또는 W; X₃₇은 G, Q, R, 또는 S; X₃₈은 R; X₃₉는 G, S, 또는 V; 및 X₄₀은 A, G, L, S, 또는 V</p>
	<p>X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 96), 여기서: X₃₃은 G, Q, 또는 S; X₃₄는 G, S, V, 또는 Y; X₃₅는 G, I, S, 또는 V; X₃₆은 V; X₃₇은 S; X₃₈은 R; X₃₉는 S, 및 X₄₀은 A 또는 V</p>
	<p>X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (서열번호 97), 여기서: X₃₃은 G, Q, 또는 S; X₃₄는 Y; X₃₅는 I; X₃₆은 V; X₃₇ 은 S; X₃₈은 R; X₃₉는 S; 및 X₄₀은 A 또는 V</p>

[0071]

[0072] [표 9F]

표 9F. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 6

확장된 코어 CM 공통 6	확장된 코어 CM 공통 6의 아속
<p>X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (서열번호 98), 여기서:</p> <p>X₄₁은 G, K, P, R, S, 또는 T; X₄₂는 A, E, G, I, L, M, R, 또는 S; X₄₃은 A, G, K, L, N, R, S, 또는 V; X₄₄는 F, H, L, R, 또는 Y; X₄₅는 A, F, G, H, P, 또는 S; 및 X₄₆은 F, G, M, N, P, R, S, 또는 V</p>	<p>X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (서열번호 99), 여기서: X₄₁은 G, K, R, S, 또는 T; X₄₂는 A, E, G, L, M, R, 또는 S; X₄₃은 G, K, L, N, R, S, 또는 V; X₄₄는 R 또는 Y; X₄₅는 A, F, G, P, 또는 S; 및 X₄₆은 F, G, M, P, R, S, 또는 V</p>
	<p>X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (서열번호 100), 여기서: X₄₁은 G, R, S, 또는 T; X₄₂는 A, E, G, M, 또는 S; X₄₃은 G, L, S, 또는 V; X₄₄는 R 또는 Y; X₄₅는 A, G, P, 또는 S; 및 X₄₆은 F, G, M, P, R, S, 또는 V</p>
	<p>X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (서열번호 101), 여기서: X₄₁은 G, R, 또는 S; X₄₂는 A, G, 또는 S; X₄₃은 L, S, 또는 V; X₄₄는 R; X₄₅는 A; 및 X₄₆은 M 또는 P</p>
	<p>X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (서열번호 102), 여기서: X₄₁은 G, R, 또는 S; X₄₂는 A; X₄₃은 L, S 또는 V; X₄₄는 R; X₄₅는 A; 및 X₄₆은 M 또는 P</p>

[0073]

[0074] [표 9G-1]

표 9G-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 7A

확장된 코어 CM 공통 7A	확장된 코어 CM 공통 7A의 아속
<p>$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 103), 여기서:</p> <p>X_{50}은 A, E, K, L, P, S, T, V, W, 또는 Y;</p> <p>X_{51}은 A, I, L, P, R, S, V, 또는 Y;</p> <p>X_{52}은 E, G, H, L, P, 또는 V;</p> <p>X_{53}은 G, K, L, 또는 R;</p> <p>X_{54}는 Q 또는 R; 및</p> <p>X_{55}는 A, G, H, M, R, 또는 S</p>	<p>$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 104), 여기서:</p> <p>X_{50}은 E, P, S, V, 또는 W; X_{51}은 A, P, R, S, V, 또는 Y; X_{52}은 E, G, H, L, P, 또는 V; X_{53}은 G, K, L, 또는 R; X_{54}는 Q 또는 R; 및 X_{55}는 A, G, H, M, R, 또는 S</p>
	<p>$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 105), 여기서:</p> <p>X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A, P, 또는 R; X_{52}는 E, G, P, 또는 V; 및 X_{53}은 G 또는 R; X_{54}는 R; X_{55}는 G, M, 또는 S</p>
	<p>$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 106), 여기서:</p> <p>X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A 또는 R; X_{52}는 G 또는 V; X_{53}은 G 또는 R; X_{54}는 R; 및 X_{55}는 M 또는 S</p>
	<p>$X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 107), 여기서:</p> <p>X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A; X_{52}는 G 또는 V; X_{53}은 R; X_{54}는 R; 및 X_{55}는 M 또는 S</p>

[0075]

[0076] [표 9G-2]

표 9G-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 7B

확장된 코어 CM 공통 7B	확장된 코어 CM 공통 7B의 아속
<p>$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 108), 여기서:</p> <p>X_{49}는 E, G, K, P, Q, S, T, 또는 V;</p> <p>X_{50}은 A, E, K, L, P, S, T, V, W, 또는 Y;</p> <p>X_{51}은 A, I, L, P, R, S, V, 또는 Y;</p> <p>X_{52}는 E, G, H, L, P, 또는 V;</p> <p>X_{53}은 G, K, L, 또는 R;</p> <p>X_{54}는 Q 또는 R; 및</p> <p>X_{55}는 A, G, H, M, R, 또는 S</p>	<p>$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 109), 여기서:</p> <p>X_{49}는 G, K, P, Q, S, 또는 V; X_{50}은 E, P, S, V, 또는 W; X_{51}은 A, P, R, S, V, 또는 Y; X_{52}는 E, G, H, L, P, 또는 V; X_{53}은 G, K, L, 또는 R; X_{54}는 Q 또는 R; 및 X_{55}는 A, G, H, M, R, 또는 S</p>
	<p>$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 110), 여기서:</p> <p>X_{49}는 G, P, S, 또는 V; X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A, P, 또는 R; X_{52}는 E, G, P, 또는 V; X_{53}은 G 또는 R; X_{54}는 R; 및 X_{55}는 G, M, 또는 S</p>
	<p>$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 111), 여기서:</p> <p>X_{49}는 G, P, S, 또는 V; X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A 또는 R; X_{52}는 G 또는 V; X_{53}은 G 또는 R; X_{54}는 R; 및 X_{55}는 M 또는 S</p>
	<p>$X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}X_{55}$ (서열번호 112), 여기서:</p> <p>X_{49}는 G, S, 또는 V; X_{50}은 P 또는 V; X_{51}은 A; X_{52}는 G 또는 V; X_{53}은 R; X_{54}는 R; 및 X_{55}는 M 또는 S</p>

[0077]

[0078] [표 9G-3]

표 9G-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 7C

확장된 코어 CM 공통 7C	확장된 코어 CM 공통 7C 의 아속
<p>X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄X₅₅X₅₆ (서열번호 113), 여기서:</p> <p>X₄₉는 E, G, K, P, Q, S, T, 또는 V; X₅₀은 A, E, K, L, P, S, T, V, W, 또는 Y; X₅₁은 A, I, L, P, R, S, V, 또는 Y; X₅₂는 E, G, H, L, P, 또는 V; X₅₃은 G, K, L, 또는 R; X₅₄는 Q 또는 R; X₅₅는 A, G, H, M, R, 또는 S; 및 X₅₆는 F, G, L, M, P, S, 또는 W</p>	<p>X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄X₅₅X₅₆ (서열번호 114), 여기서: X₄₉는 G, K, P, Q, S, 또는 V; X₅₀은 E, P, S, V, 또는 W; X₅₁은 A, P, R, S, V, 또는 Y; X₅₂는 E, G, H, L, P, 또는 V; X₅₃은 G, K, L, 또는 R; X₅₄는 Q 또는 R; X₅₅는 A, G, H, M, R, 또는 S; 및 X₅₆은 G, L, M, P, S, 또는 W</p>
	<p>X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄X₅₅X₅₆ (서열번호 115), 여기서: X₄₉는 G, P, S, 또는 V; X₅₀은 P 또는 V; X₅₁은 A, P, 또는 R; X₅₂는 E, G, P, 또는 V; X₅₃은 G 또는 R; X₅₄는 R; X₅₅는 G, M, 또는 S; 및 X₅₆은 G, L, M, P, S, 또는 W</p>
	<p>X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄X₅₅X₅₆ (서열번호 116), 여기서: X₄₉는 G, P, S, 또는 V; X₅₀은 P 또는 V; X₅₁은 A 또는 R; X₅₂는 G 또는 V; X₅₃은 G 또는 R; X₅₄는 R; X₅₅는 M 또는 S; 및 X₅₆은 G, L, P, S, 또는 W</p>
	<p>X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂X₅₃X₅₄X₅₅X₅₆ (서열번호 117), 여기서: X₄₉는 G, S, 또는 V; X₅₀은 P 또는 V; X₅₁은 A; X₅₂는 G 또는 V; X₅₃은 R; X₅₄는 R; X₅₅는 M 또는 S; 및 X₅₆은 G, L, 또는 S</p>

[0079]

[0080] [표 9H-1]

표 9H-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 8A

확장된 코어 CM 공통 8A	확장된 코어 CM 공통 8A 의 아속
<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂ (서열번호 118), 여기서:</p> <p>X₅₇은 A, G, I, K, P, S, 또는 T; X₅₈은 R 또는 T; X₅₉는 H, M, 또는 S; X₆₀은 F, M, 또는 R; X₆₁은 A, G, I, L, P, Q, R, S, V, 또는 W; 및 X₆₂는 A, G, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 W</p>	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂ (서열번호 119), 여기서: X₅₇은 A, G, I, K, S, 또는 T; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 F, M, 또는 R; X₆₁은 A, I, L, R, 또는 W; 및 X₆₂는 G, L, M, P, Q, R, S, 또는 V</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂ (서열번호 120), 여기서: X₅₇은 G 또는 K; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A, L, R, 또는 W; 및 X₆₂는 G, L, M, P, R, 또는 S</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂ (서열번호 121), 여기서: X₅₇은 G; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A 또는 L; 및 X₆₂는 G, L, M, R, 또는 S</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂ (서열번호 122), 여기서: X₅₇은 G; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A 또는 L; 및 X₆₂는 L 또는 M</p>

[0081]

[0082] [표 9H-2]

표 9H-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 8B

확장된 코어 CM 공통 8B	확장된 코어 CM 공통 8B의 아속
X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ (서열번호 123), 여기서: X ₅₇ 은 A, G, I, K, P, S, 또는 T; X ₅₈ 은 R 또는 T; X ₅₉ 는 H, M, 또는 S; X ₆₀ 은 F, M, 또는 R; X ₆₁ 은 A, G, I, L, P, Q, R, S, V, 또는 W; X ₆₂ 는 A, G, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 W; 및 X ₆₃ 은 A, G, K, M, P, R, S, W, 또는 Y	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ (서열번호 124), 여기서: X ₅₇ 은 A, G, I, K, S, 또는 T; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 F, M, 또는 R; X ₆₁ 은 A, I, L, R, 또는 W; X ₆₂ 는 G, L, M, P, Q, R, S, 또는 V; 및 X ₆₃ 은 A, G, P, R, S, W, 또는 Y
	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ (서열번호 125), 여기서: X ₅₇ 은 G 또는 K; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 M; X ₆₁ 은 A, L, R, 또는 W; X ₆₂ 는 G, L, M, P, R, 또는 S; 및 X ₆₃ 은 A, G, P, R, S, 또는 W
	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ (서열번호 126), 여기서: X ₅₇ 은 G; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 M; X ₆₁ 은 A 또는 L; X ₆₂ 는 G, L, M, R, 또는 S; 및 X ₆₃ 은 A, G, P, R, 또는 S
	X ₅₇ X ₅₈ X ₅₉ X ₆₀ X ₆₁ X ₆₂ X ₆₃ (서열번호 127), 여기서: X ₅₇ 은 G; X ₅₈ 은 R; X ₅₉ 는 S; X ₆₀ 은 M; X ₆₁ 은 A 또는 L; X ₆₂ 는 L 또는 M; 및 X ₆₃ 은 G, P, 또는 S

[0083]

[0084] [표 9H-3]

표 9H-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 8C

확장된 코어 CM 공통 8C	확장된 코어 CM 공통 8C 의 아속
<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄ (서열번호 128), 여기서:</p> <p>X₅₇은 A, G, I, K, P, S, 또는 T; X₅₈은 R 또는 T; X₅₉는 H, M, 또는 S; X₆₀은 F, M, 또는 R; X₆₁은 A, G, I, L, P, Q, R, S, V, 또는 W; X₆₂는 A, G, L, M, P, Q, R, S, T, V, 또는 W; X₆₃은 A, G, K, M, P, R, S, W, 또는 Y, 및 X₆₄는 F, G, I, L, P, Q, S, 또는 Y</p>	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄ (서열번호 129), 여기서: X₅₇은 A, G, I, K, S, 또는 T; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 F, M, 또는 R; X₆₁은 A, I, L, R, 또는 W; X₆₂는 G, L, M, P, Q, R, S, 또는 V; X₆₃은 A, G, P, R, S, W, 또는 Y, 및 X₆₄는 F, G, L, P, 또는 S</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄ (서열번호 130), 여기서: X₅₇은 G 또는 K; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A, L, R, 또는 W; X₆₂는 G, L, M, P, R, 또는 S; X₆₃은 A, G, P, R, S, 또는 W; 및 X₆₄는 F, G, L, P, 또는 S</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄ (서열번호 131), 여기서: X₅₇은 G; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A 또는 L; X₆₂는 G, L, M, R, 또는 S; X₆₃은 A, G, P, R, 또는 S; 및 X₆₄는 F, G, P, 또는 S</p>
	<p>X₅₇X₅₈X₅₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄ (서열번호 132), 여기서: X₅₇은 G; X₅₈은 R; X₅₉는 S; X₆₀은 M; X₆₁은 A 또는 L; X₆₂는 L 또는 M; X₆₃은 G, P, 또는 S; 및 X₆₄는 G, P, 또는 S</p>

[0085]

[0086] [표 9I-1]

표 9I-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 9A

확장된 코어 CM 공통 9A	확장된 코어 CM 공통 9A 의 아속
<p>X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (서열번호 133), 여기서:</p> <p>X₆₇은 I, L, 또는 S; X₆₈은 A, G, K, P, R, 또는 V; X₆₉는 L, R 또는 S; X₇₀은 A, K, M, P, R, S, 또는 T; X₇₁은 F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, 또는 V; 및 X₇₂는 F, G, I, L, M, P, R, S, T, V, W, 또는 Y</p>	<p>X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (서열번호 134), 여기서: X₆₇은 I 또는 L; X₆₈은 A, G, P, 또는 V; X₆₉는 R; X₇₀은 A, M, P, R, S, 또는 T; X₇₁은 G, K, L, R, S, 또는 V; 및 X₇₂는 F, G, I, L, M, S, 또는 V</p>
	<p>X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (서열번호 135), 여기서: X₆₇은 L; X₆₈은 A, G, P, 또는 V; X₆₉는 R; X₇₀은 A, M, P, R, 또는 S; X₇₁은 G, K, L, S, 또는 V; 및 X₇₂는 F, G, I, L, S, 또는 V</p>
	<p>X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (서열번호 136), 여기서: X₆₇은 L; X₆₈은 A, G, 또는 P; X₆₉는 R; X₇₀은 A 또는 S; X₇₁은 G 또는 L; 및 X₇₂는 I 또는 L</p>
	<p>X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂ (서열번호 137), 여기서: X₆₇은 L; X₆₈은 A 또는 P; X₆₉는 R; X₇₀은 A; X₇₁은 G 또는 L; 및 X₇₂는 I 또는 L</p>

[0087]

[0088] [표 9I-2]

표 9I-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 9B

확장된 코어 CM 공통 9B	확장된 코어 CM 공통 9B의 아속
<p>$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 138), 여기서:</p> <p>X_{66}는 G, K, P, Q, R, S, 또는 T; X_{67}는 I, L, 또는 S; X_{68}는 A, G, K, P, R, 또는 V; X_{69}는 L, R 또는 S; X_{70}는 A, K, M, P, R, S, 또는 T; X_{71}는 F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, M, P, R, S, T, V, W, 또는 Y</p>	<p>$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 139), 여기서: X_{66}는 G, P, R, S, 또는 T; X_{67}는 I 또는 L; X_{68}는 A, G, P, 또는 V; X_{69}는 R; X_{70}는 A, M, P, R, S, 또는 T; X_{71}는 G, K, L, R, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, M, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 140), 여기서: X_{66}는 G, P, R, 또는 S; X_{67}는 L; X_{68}는 A, G, P, 또는 V; X_{69}는 R; X_{70}는 A, M, P, R, 또는 S; X_{71}는 G, K, L, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 141), 여기서: X_{66}는 P; X_{67}는 L; X_{68}는 A, G, 또는 P; X_{69}는 R; X_{70}는 A 또는 S; X_{71}는 G 또는 L; 및 X_{72}는 I 또는 L</p>
	<p>$X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 142), 여기서: X_{66}는 P; X_{67}는 L; X_{68}는 A 또는 P; X_{69}는 R; X_{70}는 A; X_{71}는 G 또는 L; 및 X_{72}는 I 또는 L</p>

[0089]

[0090] [표 9I-3]

표 9I-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 9C

확장된 코어 CM 공통 9C	확장된 코어 CM 공통 9C의 아속
<p>$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 143), 여기서:</p> <p>X_{65}는 A, G, I, K, P, R, S, 또는 V; X_{66}는 G, K, P, Q, R, S, 또는 T; X_{67}는 I, L, 또는 S; X_{68}는 A, G, K, P, R, 또는 V; X_{69}는 L, R 또는 S; X_{70}는 A, K, M, P, R, S, 또는 T; X_{71}는 F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, M, P, R, S, T, V, W, 또는 Y</p>	<p>$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 144), 여기서: X_{65}는 G, K, P, R, S, 또는 V; X_{66}는 G, P, R, S, 또는 T; X_{67}는 I 또는 L; X_{68}는 A, G, P, 또는 V; X_{69}는 R; X_{70}는 A, M, P, R, S, 또는 T; X_{71}는 G, K, L, R, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, M, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 145), 여기서: X_{65}는 G, P, R, 또는 S; X_{66}는 G, P, R, 또는 S; X_{67}는 L; X_{68}는 A, G, P, 또는 V; X_{69}는 R; X_{70}는 A, M, P, R, 또는 S; X_{71}는 G, K, L, S, 또는 V; 및 X_{72}는 F, G, I, L, S, 또는 V</p>
	<p>$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 146), 여기서: X_{65}는 G, P, R, 또는 S; X_{66}는 P; X_{67}는 L; X_{68}는 A, G, 또는 P; X_{69}는 R; X_{70}는 A 또는 S; X_{71}는 G 또는 L; 및 X_{72}는 I 또는 L</p>
	<p>$X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (서열번호 147), 여기서: X_{65}는 R; X_{66}는 P; X_{67}는 L; X_{68}는 A 또는 P; X_{69}는 R; X_{70}는 A; X_{71}는 G 또는 L; 및 X_{72}는 I 또는 L</p>

[0091]

[0092] [표 9J-1]

표 9J-1. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 10A

확장된 코어 CM 공통 10A	확장된 코어 CM 공통 10A의 아속
<p>X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉ (서열번호 148), 여기서:</p> <p>X₇₃은 G, H, N, P, R, S, T, 또는 V; X₇₄는 E, L, Q, S, T 또는 V; X₇₅는 L, R, 또는 S; X₇₆은 H, K, 또는 R; X₇₇은 A, M, R, 또는 S; X₇₈은 G, L, M, R, S, 또는 W; 및 X₇₉는 A, G, I, M, N, P, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉ (서열번호 149), 여기서: X₇₃은 G, N, P, S, T, 또는 V; X₇₄는 E, L, T 또는 V; X₇₅는 R 또는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 M, R, 또는 S; X₇₈은 G, L, M, S, 또는 W; 및 X₇₉는 A, G, I, M, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉ (서열번호 150), 여기서: X₇₃은 G, N, P, S, 또는 V; X₇₄는 E, T 또는 V; X₇₅는 R 또는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 M 또는 R; X₇₈은 G, L, M, S, 또는 W; 및 X₇₉는 A, G, I, M, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉ (서열번호 151), 여기서: X₇₃은 G, P, S, 또는 V; X₇₄는 E 또는 V; X₇₅는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 R; X₇₈은 L, S, 또는 W; 및 X₇₉는 G, I, M, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉ (서열번호 152), 여기서: X₇₃은 G, P, 또는 S; X₇₄는 E; X₇₅는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 R; X₇₈은 L 또는 W; 및 X₇₉는 M</p>

[0093]

[0094] [표 9J-2]

표 9J-2. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 10B

확장된 코어 CM 공통 10B	확장된 코어 CM 공통 10B의 아속
<p>X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 153), 여기서:</p> <p>X₇₄는 E, L, Q, S, T 또는 V; X₇₅는 L, R, 또는 S; X₇₆은 H, K, 또는 R; X₇₇은 A, M, R, 또는 S; X₇₈은 G, L, M, R, S, 또는 W; X₇₉는 A, G, I, M, N, P, S, V, 또는 Y; 및 X₈₀은 G, I, L, N, P, S, V, 또는 W</p>	<p>X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 154), 여기서: X₇₄는 E, L, T 또는 V; X₇₅는 R 또는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 M, R, 또는 S; X₇₈은 G, L, M, S, 또는 W; X₇₉는 A, G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X₈₀은 G, I, L, N, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 155), 여기서: X₇₄는 E, T 또는 V; X₇₅는 R 또는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 M 또는 R; X₇₈은 G, L, M, S, 또는 W; X₇₉는 A, G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X₈₀은 G, I, L, N, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 156), 여기서: X₇₄는 E 또는 V; X₇₅는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 R; X₇₈은 L, S, 또는 W; X₇₉는 G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X₈₀은 G, L, N, P, S, 또는 V</p>
	<p>X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 157), 여기서: X₇₄는 E; X₇₅는 S; X₇₆은 K 또는 R; X₇₇은 R; X₇₈은 L 또는 W; X₇₉는 M; 및 X₈₀은 G, P, 또는 S</p>

[0095]

[0096] [표 9J-3]

표 9J-3. 마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 10C

확장된 코어 CM 공통 10C	확장된 코어 CM 공통 10C 의 아속
X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 158), 여기서:	X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 159), 여기서: X ₇₃ 은 G, N, P, S, T, 또는 V; X ₇₄ 는 E, L, T 또는 V; X ₇₅ 은 R 또는 S; X ₇₆ 은 K 또는 R; X ₇₇ 은 M, R, 또는 S; X ₇₈ 은 G, L, M, S, 또는 W; X ₇₉ 는 A, G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X ₈₀ 은 G, I, L, N, P, S, 또는 V
	X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 160), 여기서: X ₇₃ 은 G, N, P, S, 또는 V; X ₇₄ 는 E, T 또는 V; X ₇₅ 는 R 또는 S; X ₇₆ 은 K 또는 R; X ₇₇ 은 M 또는 R; X ₇₈ 은 G, L, M, S, 또는 W; X ₇₉ 는 A, G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X ₈₀ 은 G, I, L, N, P, S, 또는 V
	X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 161), 여기서: X ₇₃ 은 G, P, S, 또는 V; X ₇₄ 는 E 또는 V; X ₇₅ 는 S; X ₇₆ 은 K 또는 R; X ₇₇ 은 R; X ₇₈ 은 L, S, 또는 W; X ₇₉ 는 G, I, M, P, S, 또는 V; 및 X ₈₀ 은 G, L, N, P, S, 또는 V
	X₇₃X₇₄X₇₅X₇₆X₇₇X₇₈X₇₉X₈₀ (서열번호 162), 여기서: X ₇₃ 은 G, P, 또는 S; X ₇₄ 는 E; X ₇₅ 는 S; X ₇₆ 은 K 또는 R; X ₇₇ 은 R; X ₇₈ 은 L 또는 W; X ₇₉ 는 M; 및 X ₈₀ 은 G, P, 또는 S

[0097]

[0098]

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 AAPRS(서열번호 163)을 포함하는 코어 CM 공통 1 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 AAPRSF(서열번호 164)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 1 서열을 포함한다.

[0099]

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVP(서열번호 165)을 포함하는 코어 CM 공통 2 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 QSRRVP(서열번호 166), QTRVP(서열번호 167), SRRVPL(서열번호 168), SRRVPV(서열번호 169), QSRRVPL(서열번호 170), QSRRVPV(서열번호 171), QTRVPL(서열번호 172), 및 QTRVPV(서열번호 173)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 2 서열을 포함한다.

[0100]

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVP(서열번호 166)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRVP(서열번호 167)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVPL(서열번호 168)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVPV(서열번호 169)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVPL(서열번호 170)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVPV(서열번호 171)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRVPL(서열번호 172)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRVPV(서열번호 173)을 포함한다.

[0101]

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PPLGR(서열번호 174)을 포함하는 코어 CM 공통 3 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 GPPLGR(서열번호 175), SPPLGR(서열번호 176), CGPPLGR(서열번호 177), CSPPLGR(서열번호 178), GGPPLGR(서열번호 179), GSPPLGR(서열번호 180), SGPPLGR(서열번호 181), SSPPLGR(서열번호 182), GCGPPLGR(서열번호 183), GCSPPPLGR(서열번호 184), GGGPPLGR(서열번호 185), GGSPPPLGR(서열번호 186), GSGPPLGR(서열번호 187), GSSPPLGR(서열번호 188), SCGPPLGR(서열번호 189), SCSPPPLGR(서열번호 190), SGGPPLGR(서열번호 191), SGSPPLGR(서열번호 192), SSGPPLGR(서열번호 193), 및 SSSPPLGR(서열번호 194)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 3 서열을 포함한다.

[0102]

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPPLGR(서열번호 175)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SPPLGR(서열번호 176)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 CGPPLGR(서열번호 177)을 포함한다.

일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 CSPPLGR(서열번호 178)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GGPPLGR(서열번호 179)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSPPLGR(서열번호 180)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGPPPLGR(서열번호 181)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSPPLGR(서열번호 182)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GCGPPLGR(서열번호 183)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GCSPPLGR(서열번호 184)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GGGPPLGR(서열번호 185)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSGPPLGR(서열번호 187)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSSPPLGR(서열번호 188)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SCGPPLGR(서열번호 189)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SCSPPPLGR(서열번호 190)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGGPPLGR(서열번호 191)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGSPPLGR(서열번호 192)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSGPPLGR(서열번호 193)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSSPPLGR(서열번호 194)을 포함한다.

[0103] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LRSGW(서열번호 195)을 포함하는 코어 CDM 공통 4 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 MLRSGW(서열번호 196), MLRSGWR(서열번호 197), MLRSGWRG(서열번호 198), MLRSGWRL(서열번호 199), 및 MLRSGWRS(서열번호 200)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 4 서열을 포함한다.

[0104] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGW(서열번호 196)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWR(서열번호 197)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRG(서열번호 198)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRL(서열번호 199)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRS(서열번호 200)을 포함한다.

[0105] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VSRSA(서열번호 201)을 포함하는 코어 CM 공통 5 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 IVSRSA(서열번호 202), YIVSRSA(서열번호 203), 및 QYIVSRSA(서열번호 204)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 5 서열을 포함한다.

[0106] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 IVSRSA(서열번호 202)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 YIVSRSA(서열번호 203)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QYIVSRSA(서열번호 204)을 포함한다.

[0107] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ALRAP(서열번호 205)을 포함하는 코어 CM 공통 6 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RALRAP(서열번호 206)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 6 서열을 포함한다.

[0108] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRR(서열번호 207)을 포함하는 코어 CM 공통 7 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 PAGRRS(서열번호 208), PAGRRSL(서열번호 209), VPAGRRS(서열번호 210), 및 VPAGRRSL(서열번호 211)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 공통 7 서열을 포함한다.

[0109] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRRS(서열번호 208)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRRSL(서열번호 209)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VPAGRRS(서열번호 210)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VPAGRRSL(서열번호 211)을 포함한다.

[0110] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMML(서열번호 212)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 GRSMMLL(서열번호 213), GRSMMLM(서열번호 214), GRSMMLLG(서열번호 215), GRSMMLLP(서열번호 216), GRSMMLLS(서열번호 217), GRSMMLMG(서열번호 218), GRSMMLMP(서열번호 219), GRSMMLMS(서열번호 220), GRSMMLLGG(서열번호 221), GRSMMLPG(서열번호 222), GRSMMLSG(서열번호 223), GRSMMLMGG(서열번호 224), GRSMMLMPG(서열번호 225), GRSMMLMSG(서열번호 226), GRSMMLLGP(서열번호 227), GRSMMLLPP(서열번호 228), GRSMMLLSP(서열번호 229), GRSMMLMGP(서열번호 230), GRSMMLMPP(서열번호 231), GRSMMLMSP(서열번호 232), GRSMMLLGS(서열번호 233), GRSMMLLPS(서열번호 234), GRSMMLLSS(서열번호 235), GRSMMLMGS(서열번호 236), GRSMMLMPS(서열번호 237), 및 GRSMMLMSS(서열번호 238)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CDM 8 서열을 포함한다.

[0111] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLL(서열번호 213)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLM(서열번호 214)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLLG(서열번호 215)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLLP(서열번호 216)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLLS(서열번호 217)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLMG(서열번호 218)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLMP(서열번호 219)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산

서열 GRSM LMS(서열번호 220)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LGG(서열번호 221)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LPG(서열번호 222)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LSG(서열번호 223)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MGG(서열번호 224)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MPG(서열번호 225)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MSG(서열번호 226)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LGP(서열번호 227)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LPP(서열번호 228)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LSP(서열번호 229)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MGP(서열번호 230)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MPP(서열번호 231)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MSP(서열번호 232)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LGS(서열번호 233)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LPS(서열번호 234)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L LSS(서열번호 235)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MGS(서열번호 236)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MPS(서열번호 237)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSM L MSS(서열번호 238)을 포함한다.

[0112] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAG(서열번호 239)을 포함하는 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 LARAGI(서열번호 240), LARAGL(서열번호 241), PLARAGI(서열번호 242), PLARAGL(서열번호 243), RPLARAGI(서열번호 244), 및 RPLARAGL(서열번호 245)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다.

[0113] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAGI(서열번호 240)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAGL(서열번호 241)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PLARAGI(서열번호 242)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PLARAGL(서열번호 243)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLARAGI(서열번호 244)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLARAGL(서열번호 245)을 포함한다.

[0114] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRW(서열번호 246)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 ESRRWM(서열번호 247), ESRRWMP(서열번호 248), 및 PESRRWMP(서열번호 249)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다.

[0115] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRWM(서열번호 247)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRWMP(서열번호 248)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PESRRWMP(서열번호 249)을 포함한다.

[0116] 일부 구체예에서, CM은 ILPRSPAF(서열번호 250), VAGRSMRP(서열번호 251), VVPEGRRS(서열번호 252), QGRAITFI(서열번호 253), VLSKQMSF(서열번호 254), LKGRSYYY(서열번호 255), KRMPVQFL(서열번호 256), PQHRIVSF(서열번호 257), YKKFVGSL(서열번호 258), HMMQYARH(서열번호 259), IPFSWSRF(서열번호 260), LSQARWRK(서열번호 261), DISHWRRS(서열번호 262), RKTQVHWW(서열번호 263), RFYRNQFF(서열번호 264), RSLVFAPI(서열번호 265), RSPSRLKC(서열번호 266), 및 RKMPNITV(서열번호 267)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0117] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ILPRSPAF(서열번호 250)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VAGRSMRP(서열번호 251)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VVPEGRRS(서열번호 252)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QGRAITFI(서열번호 253)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VLSKQMSF(서열번호 254)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LKGRSYYY(서열번호 255)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KRMPVQFL(서열번호 256)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PQHRIVSF(서열번호 257)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 YKKFVGSL(서열번호 258)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 HMMQYARH(서열번호 259)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 IPFSWSRF(서열번호 260)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSQARWRK(서열번호 261)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DISHWRRS(서열번호 262)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RKTQVHWW(서열번호 263)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RFYRNQFF(서열번호 264)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RSLVFAPI(서열번호 265)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RSPSRLKC(서열번호 266)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RKMPNITV(서열번호 267)을 포함한다.

[0118] 일부 구체예에서, CM은 적어도 uPA 및/또는 마트립타제에 대한 기질인 모티프 서열을 포함하고 하기 표 19A-10J에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 모티프 서열은 하기 표 10A-10J에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.

[0119] [표 10A]

표 10A. uPA 및/또는마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 11

코어 CM 공통 11	코어 CM 공통 11의 아속
<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 268), 여기서: X₈₇은 D, I, L, R, S, 또는 V; X₈₈은 C, G, H, I, K, N, R, S, T, 또는 Y; X₈₉는 D, G, 또는 S; X₉₀은 R; X₉₁은 F 또는 S; X₉₂는 A, D, G, H, I, L, T, 또는 V; X₉₃은 H, I, N, R, S, 또는 T; 및 X₉₄는 H, L, M, R, V 또는 Y</p>	<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 269), 여기서: X₈₇은 D, I, S, 또는 V; X₈₈은 C, G, N, R, S, 또는 T; X₈₉는 D, G, 또는 S; X₉₀은 R; X₉₁는 F 또는 S; X₉₂는 A, G, I, L, T, 또는 V; X₉₃은 H, I, N, 또는 S; 및 X₉₄는 H, M, R, 또는 Y</p>
	<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 270), 여기서: X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G, H, K, N, S, 또는 T; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃은 N 또는 R; 및 X₉₄는 H 또는 Y</p>
	<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 271), 여기서: X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G, H, N 또는 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃은 N; 및 X₉₄는 H</p>
	<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 272), 여기서: X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃은 N; 및 X₉₄는 H</p>
	<p>X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ (서열번호 273), 여기서: X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G 또는 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A; X₉₃은 N; 및 X₉₄는 H</p>

[0120]

[0121] [표 10B]

표 10B. uPA 및/또는마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 12

코어 CM 공통 12	코어 CM 공통 12 의 아속
<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 274), 여기서:</p> <p>X₉₉는 D, I, L, R, S, 또는 V; X₁₀₀은 C, G, H, I, K, N, R, S, T 또는 Y; X₁₀₁은 D, G, 또는 S; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 F 또는 S; X₁₀₄는 A, D, G, H, I, L, T, 또는 V; X₁₀₅는 H, I, N, R, S, 또는 T; 및 X₁₀₆은 H, L, M, R, V, 또는 Y</p>	<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 275), 여기서: X₉₉는 L; X₁₀₀ N, S, 또는 T; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A, D, 또는 H; X₁₀₅는 N 또는 R; 및 X₁₀₆은 H, L, V, 또는 Y</p>
	<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 276), 여기서: X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 G, H, K, N, S, 또는 T; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N 또는 R; 및 X₁₀₆은 H 또는 Y</p>
	<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 277), 여기서: X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 G, H, N, 또는 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N; 및 X₁₀₆은 H</p>
	<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 278), 여기서: X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N; 및 X₁₀₆은 H</p>
	<p>X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ (서열번호 279), 여기서: X₉₉는 L; X₁₀₀은 N 또는 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N 또는 R; 및 X₁₀₆은 H</p>

[0122]

[0123] [표 10C]

표 10C. uPA 및/또는마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 13

코어 CM 공통 13	코어 CM 공통 13 의 아속
<p>X₁₁₁X₁₁₂X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅X₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (서열번호 280), 여기서:</p> <p>X₁₁₁은 C, G, H, L, P, R, S, T, 또는 V; X₁₁₂는 I, L, M, N, S, T, V, 또는 Y; X₁₁₃은 A, D, E, G, K, R, 또는 V; X₁₁₄는 A, C, G, H, L, R, S, T, 또는 V; X₁₁₅는 C, F, P, S, T, V, 또는 Y; X₁₁₆은 A, D, E, G, H, N, T, V, 또는 Y; X₁₁₇은 D, E, H, K, N, Q, R, S, T; 및 X₁₁₈은 H, L, N, R, S, V, 또는 Y</p>	<p>X₁₁₁X₁₁₂X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅X₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (서열번호 281), 여기서: X₁₁₁은 C 또는 R; X₁₁₂는 I, S, 또는 Y; X₁₁₃은 G 또는 R; X₁₁₄는 R 또는 S; X₁₁₅는 F, P, 또는 S; X₁₁₆은 D, G, 또는 H; X₁₁₇은 H 또는 N; 및 X₁₁₈은 H</p>
	<p>X₁₁₁X₁₁₂X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅X₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (서열번호 282), 여기서: X₁₁₁은 R; X₁₁₂는 I; X₁₁₃은 G; X₁₁₄는 R; X₁₁₅는 S; X₁₁₆은 D 또는 H; X₁₁₇은 N; 및 X₁₁₈은 H</p>

[0124]

[0125] [표 10D]

표 10D. uPA 및/또는마트립타제 절단성 코어 CM 공통 서열 14

코어 CM 공통 14	코어 CM 공통 14의 아속
X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ (서열번호 283), 여기서: X ₁₂₃ 은 L, R, T, 또는 V; X ₁₂₄ 는 E, G, I, N, R, 또는 S; X ₁₂₅ 는 G; X ₁₂₆ 은 R; X ₁₂₇ 은 P 또는 S; X ₁₂₈ 은 A, G, 또는 Y; X ₁₂₉ 는 E, K, N, 또는 Y; 및 X ₁₃₀ 는 P, Q, 또는 S	X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ (서열번호 284), 여기서: X ₁₂₃ 은 L 또는 T; X ₁₂₄ 는 E, R, 또는 S; X ₁₂₅ 는 G; X ₁₂₆ 은 R; X ₁₂₇ 은 P 또는 S; X ₁₂₈ 은 A, G, 또는 Y; X ₁₂₉ 는 E 또는 N; 및 X ₁₃₀ 은 P, Q, 또는 S
	X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ (서열번호 285), 여기서: X ₁₂₃ 은 L, T, 또는 V; X ₁₂₄ 는 R 또는 S; X ₁₂₅ 는 G; X ₁₂₆ 은 R; X ₁₂₇ 은 S; X ₁₂₈ 은 A 또는 G; X ₁₂₉ 는 K, N 또는 Y; 및 X ₁₃₀ 은 P
	X ₁₂₃ X ₁₂₄ X ₁₂₅ X ₁₂₆ X ₁₂₇ X ₁₂₈ X ₁₂₉ X ₁₃₀ (서열번호 286), 여기서: X ₁₂₃ 은 L 또는 T; X ₁₂₄ 는 S; X ₁₂₅ 는 G; X ₁₂₆ 은 R; X ₁₂₇ 은 S; X ₁₂₈ 은 A 또는 G; X ₁₂₉ 는 N; 및 X ₁₃₀ 은 P

[0126]

[0127] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 적어도 uPA 및/또는 마트립타제에 대한 기질이고 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열 중 하나를 기반으로 하는 확장된 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 확장된 공통 서열은 하기 표 11A-11D에 나타난 공통 서열이다.

[0128] [표 11A]

표 11A. uPA 및/또는마르틴타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 11

확장된 코어 CM 공통 11	확장된 코어 CM 공통 11의 아속
<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆(서열번호 287), 여기서: X₈₅는 A, D, G, K, L, N, R, S, T, 또는 V; X₈₆은 A, G, K, M, P, Q, R, S, 또는 T; X₈₇은 D, I, L, R, S, 또는 V; X₈₈은 C, G, H, I, K, N, R, S, T, 또는 Y; X₈₉는 D, G, 또는 S; X₉₀은 R; X₉₁은 F 또는 S; X₉₂는 A, D, G, H, I, L, T, 또는 V; X₉₃은 H, I, N, R, S, 또는 T; X₉₄는 H, L, M, R, V 또는 Y; X₉₅는 E, G, K, N, Q, R, 또는 V; 및 X₉₆은 A, G, K, L, Q, R, 또는 S</p>	<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆ (서열번호 288), 여기서: X₈₅는 A, D, G, K, N, S, 또는 V; X₈₆은 A, G, K, M, R, S, 또는 T; X₈₇은 D, L, S, 또는 V; X₈₈은 C, G, N, R, S, 또는 T; X₈₉는 D, G, 또는 S; X₉₀은 R; X₉₁는 F 또는 S; X₉₂는 A, G, I, L, T, 또는 V; X₉₃은 H, I, N, 또는 S; X₉₄는 H, M, R, 또는 Y; X₉₅는 E, G, K, 또는 R; 및 X₉₆은 K, R, 또는 S</p>
	<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆ (서열번호 289), 여기서: X₈₅는 A, D, G, N, R, 또는 T; X₈₆은 G, K, P, R, S, 또는 T; X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G, H, K, N, S, 또는 T; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁는 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃은 N 또는 R; X₉₄는 H 또는 Y; X₉₅는 E, K, N, Q, 또는 R; 및 X₉₆은 A, K, 또는 R</p>
	<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆ (서열번호 290), 여기서: X₈₅는 A, D, G, 또는 R; X₈₆은 K, P, R 또는 T; X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G, H, N 또는 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃은 N; X₉₄는 H; X₉₅는 K, N, 또는 R; 및 X₉₆은 A, K, 또는 R</p>
	<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆ (서열번호 291), 여기서: X₈₅는 A 또는 D; X₈₆는 K, P, 또는 R; X₈₇는 L 또는 V; X₈₈는 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁는 S; X₉₂는 A 또는 D; X₉₃는 N; X₉₄는 H; X₉₅는 K 또는 R; 및 X₉₆는 K 또는 R</p>
	<p>X₈₅X₈₆X₈₇X₈₈X₈₉X₉₀X₉₁X₉₂X₉₃X₉₄ X₉₅X₉₆ (서열번호 292), 여기서: X₈₅는 D, G, 또는 N; X₈₆은 K, R, 또는 S; X₈₇은 L 또는 V; X₈₈은 G 또는 S; X₈₉는 G; X₉₀은 R; X₉₁은 S; X₉₂는 A; X₉₃은 N; X₉₄는 H; X₉₅는 K; 및 X₉₆은 K</p>

[0129]

[0130] [표 11B]

표 11B. uPA 및/또는마르틴타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 12

확장된 코어 CM 공통 12	확장된 코어 CM 공통 12 의 아속
<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆X₁₀₇X₁₀₈ 06 X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 293), 여기서: X₉₇은 A, D, G, K, L, N, R, S, T, 또는 V; X₉₈은 A, G, K, M, P, Q, R, S, 또는 T; X₉₉는 D, I, L, R, S, 또는 V; X₁₀₀은 C, G, H, I, K, N, R, S, T 또는 Y; X₁₀₁은 D, G, 또는 S; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 F 또는 S; X₁₀₄는 A, D, G, H, I, L, T, 또는 V; X₁₀₅는 H, I, N, R, S, 또는 T; X₁₀₆은 H, L, M, R, V, 또는 Y; X₁₀₇은 E, G, K, N, Q, R, 또는 V; 및 X₁₀₈은 A, G, K, L, Q, R, 또는 S</p>	<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 294), 여기서: X₉₇은 D, G, K, 또는 R; X₉₈은 G, P, 또는 R; X₉₉는 L; X₁₀₀은 N, S, 또는 T; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A, D, 또는 H; X₁₀₅는 N 또는 R; X₁₀₆은 H, L, V, 또는 Y; X₁₀₇은 E, G, K, N, Q, 또는 R; 및 X₁₀₈은 A, G, K, L, Q, 또는 R</p>
	<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 295), 여기서: X₉₇은 A, D, G, N, R, 또는 T; X₉₈은 G, K, P, R, S, 또는 T; X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 G, H, K, N, S, 또는 T; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N 또는 R; X₁₀₆은 H 또는 Y; X₁₀₇은 E, K, N, Q, 또는 R; 및 X₁₀₈은 A, K, 또는 R</p>
	<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 296), 여기서: X₉₇은 A, D, G, 또는 R; X₉₈은 K, P, R, 또는 T; X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 G, H, N, 또는 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N; X₁₀₆은 H; X₁₀₇은 K, N, 또는 R; 및 X₁₀₈은 A, K, 또는 R</p>
	<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 297), 여기서: X₉₇은 A 또는 D; X₉₈은 K, P, 또는 R; X₉₉는 L 또는 V; X₁₀₀은 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N; X₁₀₆은 H; X₁₀₇은 K 또는 R; 및 X₁₀₈은 K 또는 R</p>
	<p>X₉₇X₉₈X₉₉X₁₀₀X₁₀₁X₁₀₂X₁₀₃X₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆ X₁₀₇X₁₀₈ (서열번호 298), 여기서: X₉₇은 G 또는 R; X₉₈은 P; X₉₉는 L; X₁₀₀은 N 또는 S; X₁₀₁은 G; X₁₀₂는 R; X₁₀₃은 S; X₁₀₄는 A 또는 D; X₁₀₅는 N 또는 R; X₁₀₆은 H; X₁₀₇은 K, Q, 또는 R; 및 X₁₀₈은 A, K, 또는 R</p>

[0131]

[0132] [표 11C]

표 11C. uPA 및/또는마트립타제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 13

확장된 코어 CM 공통 13	확장된 코어 CM 공통 13의 아속
<p>$X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}$ $X_{118}X_{119}X_{120}$ (서열번호 299), 여기서: X_{109}는 A, D, G, H, I, K, N, R, S, T, 또는 Y; X_{110}는 D, G, H, L, N, Q, R, 또는 Y; X_{111}는 C, G, H, L, P, R, S, T, 또는 V; X_{112}는 I, L, M, N, S, T, V, 또는 Y; X_{113}는 A, D, E, G, K, R, 또는 V; X_{114}는 A, C, G, H, L, R, S, T, 또는 V; X_{115}는 C, F, P, S, T, V, 또는 Y; X_{116}는 A, D, E, G, H, N, T, V, 또는 Y; X_{117}는 D, E, H, K, N, Q, R, S, T; X_{118}는 H, L, N, R, S, V, 또는 Y; X_{119}는 E, G, K, L, N, Q, R, S, V, 또는 W; 및 X_{120}는 A, E, G, K, L, N, P, Q, R, 또는 W</p>	<p>$X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$ (서열번호 300), 여기서: X_{109}는 N; X_{110}는 H 또는 R; X_{111}는 C 또는 R; X_{112}는 I, S, 또는 Y; X_{113}는 G 또는 R; X_{114}는 R 또는 S; X_{115}는 F, P, 또는 S; X_{116}는 D, G, 또는 H; X_{117}는 H 또는 N; X_{118}는 H; X_{119}는 E, K, R, 또는 V; 및 X_{120}는 A, G, Q, R, 또는 W</p> <p>$X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$ (서열번호 301), 여기서: X_{109}는 N; X_{110}는 H; X_{111}는 R; X_{112}는 I; X_{113}는 G; X_{114}는 R; X_{115}는 S; X_{116}는 D 또는 H; X_{117}는 N; X_{118}는 H; X_{119}는 R; 및 X_{120}는 G 또는 R</p>

[0133]

[0134] [표 11D]

표 11D. uPA 및/또는마르티다제 절단성 확장된 코어 CM 공통 서열 14

확장된 코어 CM 공통 14	확장된 코어 CM 공통 14의 아속
<p>X₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆X₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀X₁₃₁X₁₃₂ (서열번호 303), 여기서: X₁₂₁은 M, N, P, R, 또는 T; X₁₂₂는 A, P, 또는 S; X₁₂₃은 L 또는 T; X₁₂₄는 E, R, 또는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 P 또는 S; X₁₂₈은 A, G, 또는 Y; X₁₂₉는 E 또는 N; X₁₃₀은 P, Q, 또는 S; X₁₃₁은 E, K, R; 및 X₁₃₂는 E, G, 또는 R</p> <p>X₁₂₁은 A, D, G, M, N, P, R, 또는 T; X₁₂₂는 A, H, K, P, R, 또는 S; X₁₂₃은 L, R, T, 또는 V; X₁₂₄는 E, G, I, N, R, 또는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 P 또는 S; X₁₂₈은 A, G, 또는 Y; X₁₂₉는 E, K, N, 또는 Y; X₁₃₀은 P, Q, 또는 S; X₁₃₁은 E, K, 또는 R; 및 X₁₃₂는 D, E, G, H, 또는 R</p>	<p>X₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆X₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀X₁₃₁X₁₃₂ (서열번호 303), 여기서: X₁₂₁은 M, N, P, R, 또는 T; X₁₂₂는 A, P, 또는 S; X₁₂₃은 L 또는 T; X₁₂₄는 E, R, 또는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 P 또는 S; X₁₂₈은 A, G, 또는 Y; X₁₂₉는 E 또는 N; X₁₃₀은 P, Q, 또는 S; X₁₃₁은 E, K, R; 및 X₁₃₂는 E, G, 또는 R</p>
	<p>X₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆X₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀X₁₃₁X₁₃₂ (서열번호 304), 여기서: X₁₂₁은 G, N, 또는 T; X₁₂₂는 A, P, 또는 S; X₁₂₃은 L, T, 또는 V; X₁₂₄는 R 또는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 S; X₁₂₈은 A 또는 G; X₁₂₉는 K, N 또는 Y; X₁₃₀은 P; X₁₃₁은 K 또는 R; 및 X₁₃₂는 D, G 또는 H</p>
	<p>X₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆X₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀X₁₃₁X₁₃₂ (서열번호 305), 여기서: X₁₂₁은 T; X₁₂₂는 P 또는 S; X₁₂₃은 L 또는 T; X₁₂₄는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 S; X₁₂₈은 A 또는 G; X₁₂₉는 N; X₁₃₀은 P; X₁₃₁은 K 또는 R; 및 X₁₃₂는 G 또는 H</p>
	<p>X₁₂₁X₁₂₂X₁₂₃X₁₂₄X₁₂₅X₁₂₆X₁₂₇X₁₂₈X₁₂₉X₁₃₀X₁₃₁X₁₃₂ (서열번호 306), 여기서: X₁₂₁은 T; X₁₂₂는 S; X₁₂₃은 L 또는 T; X₁₂₄는 S; X₁₂₅는 G; X₁₂₆은 R; X₁₂₇은 S; X₁₂₈은 A 또는 G; X₁₂₉는 N; X₁₃₀은 P; X₁₃₁은 R; 및 X₁₃₂는 G</p>

[0135]

[0136] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307) 또는 LSGRSGNH(서열번호 308)을 포함하는 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHKK(서열번호 309), DRLSGRSDNHKK(서열번호 310), 또는 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다.

[0137] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNH(서열번호 308)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHKK(서열번호 309)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSDNHKK(서열번호 310)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)을 포함한다.

[0138] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LNGRSDNH(서열번호 313)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LTGRSDRH(서열번호 314)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307), LNGRSDNH(서열번호 313), 및 LTGRSDRH(서열번호 314)를 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 DRLSGRSANHKK(서열번호 309), DRLSGRSDNHKK(서열번호 310), GPLNGRSDNHKA(서열번호 320), GPLNGRSDNHKK(서열번호 321), GPLNGRSDNHKR(서열번호 322), GPLNGRSDNHQA(서열번호 323), GPLNGRSDNHQK(서열번호 324), GPLNGRSDNHQR(서열번호 325), GPLNGRSDNHRA(서열번호 326), GPLNGRSDNHRK(서열번호 327), GPLNGRSDNHRR(서열번호 328), RPLNGRSDNHKA(서열번호 329), RPLNGRSDNHKK(서열번호 330), RPLNGRSDNHKR(서열번호 331), RPLNGRSDNHQA(서열번호 332), RPLNGRSDNHQK(서열번호 333), RPLNGRSDNHQR(서열번호 334), RPLNGRSDNHRA(서열번호 335), RPLNGRSDNHRK(서열번호 336), RPLNGRSDNHRR(서열번호 337), GPLSGRSDNHKA(서열번호 338), GPLSGRSDNHKK(서열번호 339), GPLSGRSDNHKR(서열번호 340), GPLSGRSDNHQA(서열번호 341), GPLSGRSDNHQK(서열번호 342), GPLSGRSDNHQR(서열번호 343), GPLSGRSDNHRA(서열번호 344), GPLSGRSDNHRK(서열번호 345), GPLSGRSDNHRR(서열번호 346), RPLSGRSDNHKA(서열번호 347), RPLSGRSDNHKK(서열번호 348), RPLSGRSDNHKR(서열번호 349), RPLSGRSDNHQA(서열번호 350), RPLSGRSDNHQK(서열번호 351), RPLSGRSDNHQR(서열번호 352), RPLSGRSDNHRA(서열번호 353),

RPLSGRSDNHRK(서열번호 354), RPLSGRSDNHRR(서열번호 355), 및 KGLTGRSDRHQA(서열번호 356)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다.

[0139] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHHK(서열번호 309)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSDNHKK(서열번호 310)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHKA(서열번호 320)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHKK(서열번호 321)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRK(서열번호 322)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQA(서열번호 323)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQK(서열번호 324)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQR(서열번호 325)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRA(서열번호 326)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRK(서열번호 327)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRR(서열번호 328)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHKA(서열번호 329)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHKK(서열번호 330)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRK(서열번호 331)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQA(서열번호 332)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQK(서열번호 333)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQR(서열번호 334)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRA(서열번호 335)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRK(서열번호 336)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRR(서열번호 337)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHKA(서열번호 338)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHKK(서열번호 339)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRK(서열번호 340)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQA(서열번호 341)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQK(서열번호 342)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQR(서열번호 343)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRA(서열번호 344)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRK(서열번호 345)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRR(서열번호 346)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHKA(서열번호 347)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHKK(서열번호 348)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRK(서열번호 349)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQA(서열번호 350)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQK(서열번호 351)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQR(서열번호 352)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRA(서열번호 353)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRK(서열번호 354)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRR(서열번호 355)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KGLTGRSDRHQA(서열번호 356)을 포함한다.

[0140] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RIGRSDNH(서열번호 357) 또는 RLGRSDNN(서열번호 358)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NHRIGRSDNHRR(서열번호 359) 또는 TLRLGRSDNNKN(서열번호 360)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다.

[0141] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RIGRSDNH(서열번호 357)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RLGRSDNN(서열번호 358)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NHRIGRSDNHRR(서열번호 359)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TLRLGRSDNNKN(서열번호 360)을 포함한다.

[0142] 일부 구체예에서, CM은 TSGRSANP(서열번호 361), TSGRSGNP(서열번호 362), LSGRSANP(서열번호 363), 및 LSGRSGNP(서열번호 364)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 코어 CM 공통 14 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM TSTSGRSANPRG(서열번호 365), TSTSGRSGNPRG(서열번호 366), TSLSGRSANPRG(서열번호 367), 및 TSLSGRSGNPRG(서열번호 368)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 14 서열을 포함한다.

[0143] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSANP(서열번호 361)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSGNP(서열번호 362)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANP(서열번호 363)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNP(서열번호 364)을 포함한다. 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열을 포함한다. CM은 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG(서열번호 365)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSTSGRSGNPRG(서열번호 366)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSLSGRSANPRG(서열번호 367)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 및 TSLSGRSGNPRG(서열번호

368)을 포함한다.

[0144] 일부 구체예에서, CM은 LSGRSENH(서열번호 369), SIARSDNL(서열번호 370), LSGRSVTQ(서열번호 371), LSGRSGNH(서열번호 308), LTGRSDRH(서열번호 314), LYGRSENN(서열번호 374), RLGRSDNN(서열번호 375), TSGRSANP(서열번호 376), NTLSGRSENHSG(서열번호 377), PPSIARSDNLAN(서열번호 378), TGLSGRSVTQTS(서열번호 379), NTLSGRSGNHGS(서열번호 311), KGLTGRSDRHQA(서열번호 381), KNLYGRSENNNGN(서열번호 382), TLRLGRSDNNKN(서열번호 383), 및 TSTSGRSANPRG(서열번호 384)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSENH(서열번호 369)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SIARSDNL(서열번호 370)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSVTQ(서열번호 371)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNH(서열번호 308)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LTGRSDRH(서열번호 314)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LYGRSENN(서열번호 374)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RLGRSDNN(서열번호 375)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSANP(서열번호 376)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSENHSG(서열번호 377)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PPSIARSDNLAN(서열번호 378)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TGLSGRSVTQTS(서열번호 379)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KGLTGRSDRHQA(서열번호 381)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KNLYGRSENNNGN(서열번호 382)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TLRLGRSDNNKN(서열번호 383)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG(서열번호 384)을 포함한다.

[0146] 일부 구체예에서, CM은 적어도 2개 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 프로테아제는 마트립타제 또는 uPA이고 적어도 하나의 프로테아제는 하기 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된다.

표 7

표 7: 예시적인 프로테아제 및/또는 효소

ADAMS, ADAMTS, <i>e.g.</i> , ADAM8 ADAM9 ADAM10 ADAM12 ADAM15 ADAM17/TACE ADAMDEC1 ADAMTS1 ADAMTS4 ADAMTS5	시스테인 프로테아제, <i>e.g.</i> , 크루지파인 레구마인 오투바인-2 KLK, <i>e.g.</i> , KLK4 KLK5 KLK6 KLK7 KLK8 KLK10 KLK11 KLK13 KLK14	세린 프로테아제, <i>e.g.</i> , 활성화된 단백질 C 카텝신 A 카텝신 G 카이마아제 응고 인자 프로테아제 (<i>e.g.</i> , FVIIa, FIXa, FXa, FXIa, FXIIa) 엘라스타제 그랜자임 B 구아니디노벤조아타제 HtrA1 인간 호중구 엘라스타제 락토페린 마립신 NS3/4A PACE4 플라스민 PSA tPA 트롬빈 트립타아제 uPA
아스파테이트 프로테아제, <i>e.g.</i> , BACE 레닌	메탈로 프로테아제, <i>e.g.</i> , 메프린 네프릴리신 PSMA BMP-1	II 형 경막 세린 프로테아제(TTSP), <i>e.g.</i> , DESC1 DPP-4 FAP 헵신 마트립타제 -2 MT-SP1/마트립타제 TMPRSS2 TMPRSS3 TMPRSS4
아스파르트산 카텝신, <i>e.g.</i> , 카텝신 D 카텝신 E	MMP, <i>e.g.</i> , MMP1 MMP2 MMP3 MMP7 MMP8 MMP9 MMP10 MMP11 MMP12 MMP13 MMP14 MMP15 MMP16 MMP17 MMP19 MMP20 MMP23 MMP24 MMP26 MMP27	
캐스파제, <i>e.g.</i> , 캐스파제 1 캐스파제 2 캐스파제 3 캐스파제 4 캐스파제 5 캐스파제 6 캐스파제 7 캐스파제 8 캐스파제 9 캐스파제 10 캐스파제 14		
시스테인 카텝신, <i>e.g.</i> , 카텝신 B 카텝신 C 카텝신 K 카텝신 L 카텝신 S 카텝신 V/L2 카텝신 X/Z/P		

[0147]

[0148]

일부 구체예에서, 항체는 적어도 제1 CM 및 제2 CM에 부착된다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM은 각각 15 개 아미노산 이하의 길이의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 미절단 상태인 항체의 제1 CM 및 제2 CM은 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: 작용제-CM1-CM2-(항체 또는 항원-결합 단편), (항체 또는 항원-결합 단편)-CM2-CM1-제제, 작용제-CM2-CM1-(항체 또는 항원-결합 단편), 또는 (항체 또는 항원-결합 단편)-CM1-CM2-제제. 일부 구체예에서, 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 CM2과 항체 또는 항원-결합 단편 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 항체 또는 항원-결합 단편 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드 및 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 항체 또는 항원-결합 단편 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 작용제와 CM1 사이에 연결 펩티드, CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드, 및 CM2와 항체 또는 항원-결합 단편 사이에 연결 펩티드를 포함한다.

[0149]

일부 구체예에서, 항체는 적어도 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질을 포함하는 제1 CM 및 기질 서열을 포함하는 제2 CM을 포함한다. 제2 CM(CM2)에 대한 예시적인 기질은 제한 없이 표 7에 열거된 다음의 효소 또는 프로테아제 중 1 이상에 의해 절단될 수 있는 기질을 포함한다.

[0150]

일부 구체예에서, CM2은 특이적 프로테아제와 사용하기 위해 선택된다. 일부 구체예에서, CM2는 매트릭스 메탈

로프로테아제(MMP), 호중구 엘라스타제, uPA(u-플라스미노젠 활성화인자라고도 함), 레구마인, 마트립타제, 트롬빈, 시스테인 프로테아제 예컨대 카텡신, ADAM17, BMP-1, HtrA1, 및 TMPRSS 예컨대 TMPRSS3 또는 TMPRSS4로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이다.

[0151] 일부 구체예에서, CM2는 호중구 엘라스타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 uPA에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 레구마인에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 마트립타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 트롬빈에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 시스테인 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 카텡신에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 ADAM17에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 BMP-1에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 HtrA1에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS3에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS4에 대한 기질이다.

[0152] 예를 들어, 적합한 CM2는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되고 서열 TGRGPSWV(서열번호 402); SARGPSRW(서열번호 403); TARGPSFK(서열번호 404); TARGPSW(서열번호 405); LSGRSDNH(서열번호 406); GGWHTGRN(서열번호 407); HTGRSGAL(서열번호 408); PLTGRSGG(서열번호 409); AARGPAIH(서열번호 411); RGPAPNPM(서열번호 412); SSRGPAYL(서열번호 413); RGPATPIM(서열번호 414); RGPA(서열번호 415); GGQPSGMWGW(서열번호 416); FPRPLGITGL(서열번호 417); VHMLPLGLGP(서열번호 418); SPLTGRSG(서열번호 419); SAGFSLPA(서열번호 126); LAPLGLQRR(서열번호 420); SGGPLGVR(서열번호 421); PLGL(서열번호 422); GPRSFGL(서열번호 423) 및/또는 GPRSFG(서열번호 424)을 포함한다.

[0153] 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 402)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SARGPSRW(서열번호 403)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSFK(서열번호 404)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSW(서열번호 405)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GGWHTGRN(서열번호 407)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 HTGRSGAL(서열번호 408)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 PLTGRSGG(서열번호 409)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 411)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPAPNPM(서열번호 412)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SSRGPAYL(서열번호 413)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPATPIM(서열번호 414)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPA(서열번호 415)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GGQPSGMWGW(서열번호 416)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 FPRPLGITGL(서열번호 417)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 VHMLPLGLGP(서열번호 418)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SPLTGRSG(서열번호 419)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 LAPLGLQRR(서열번호 420)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SGGPLGVR(서열번호 421)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 PLGL(서열번호 422)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFGL(서열번호 423)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFG(서열번호 424)을 포함한다.

[0154] 일부 구체예에서, CM2는 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 표 7에 열거된 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 MMP9에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 적어도 MMP9 또는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 적어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다.

[0155] 일부 구체예에서, CM2는 MMP에 대한 기질이고 서열 ISSGLSS(서열번호 425); QNQLRMA(서열번호 426); AQNLLGMV(서열번호 427); STFPFGMF(서열번호 428); PVGYTSSL(서열번호 429); DWLYWPGI(서열번호 430); MIAPVAYR(서열번호 431); RPSPMWAY(서열번호 432); WATPRPMR(서열번호 433); FRLLDWQW(서열번호 434); LKAAPRWA(서열번호 435); GPSHLVLT(서열번호 436); LPGGLSPW(서열번호 437); MGLFSEAG(서열번호 438); SPLPLRVP(서열번호 439); RMHLRSLG(서열번호 440); LAAPLGLL(서열번호 441); AVGLLAPP(서열번호 442); LLAPSHRA(서열번호 443); PAGLWLDP(서열번호 444); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 445)을 포함한다.

[0156] 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표적 조직 내에 공동 국재한다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직에서 적어도 하나의 절단제에 의해 절단된다.

- [0157] 일부 구체예에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라임 측면을 포함하며, 다시 말해서, CM은 적어도 P1 및 P2 아미노산을 포함하고, 일부 구체예에서 P1, P2 및 P3 아미노산을 포함하며, 일부 구체예에서는 P1, P2, P3, 및 P4 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라임 측면 및 프라임 측면을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 비프라임 측면을 포함하지만 프로테아제 절단 부위의 프라임 측면의 적어도 일부 분이 결여된다. 일부 구체예에서, CM은 비프라임 측면을 포함하지만 프로테아제 절단 부위의 프라임 측면이 결여된다. 이러한 CM은 직접적으로 또는 링커를 통해서 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 다른 분자, 예컨대 제한없이, 검출 모이어티에 연결될 수 있다.
- [0158] 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편에 접합된 작용제는 치료제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 본원에서 사용되는 독소의 단편은 독성 활성을 보유한 단편이다. 일부 구체예에서, 작용제는 절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 본원에 기술된 적어도 하나의 절단성 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 비절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 마이크로튜불 억제제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택되는 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이프롤벤조디아제핀이다.
- [0159] 일부 구체예에서, 작용제는 항염증제이다.
- [0160] 일부 구체예에서, 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0161] 일부 구체예에서, 접합된 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 영상화제는 방사성 동위원소를 포함한다. 일부 구체예에서, 방사성 동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 일부 구체예에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 일부 구체예에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 또는 β -갈락토시다제를 포함한다. 일부 구체예에서, 형광발광성 표지는 노란색 노란색 형광발광성 단백질(YFP), 청록색 형광발광성 단백질(CFP), 녹색 형광발광성 단백질(GFP), 개질된 적색 형광발광성 단백질(mRFP), 적색 형광발광성 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로피움 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 일부 구체예에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.
- [0162] 일부 구체예에서, 항체는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 구체예에서, 항체 또는 항원-결합 단편은 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.
- [0163] 일부 구체예에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 단일특이적이다. 일부 구체예에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 다중특이적, 예를 들어 비제한적인 예로서, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 일부 구체예에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 프로-이중특이적 T 세포 인게이지어(pro-BITE) 분자의 일부로 작용제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체 및/또는 접합된 항체는 프로-키메라 항원 수용기(pro-CAR) 개질된 T 세포 또는 다른 조작된 수용기의 일부로 작용제화된다.
- [0164] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 단일특이적이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 본원에서 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중특이적 활성화가능한 항체라고하는, 다중특이적이다. 본원에서 사용하는 용어 예컨대 "활성화가능한 항체" 및 모든 이의 문법적 별형은 달리 언급하지 않으면, 제한없이 활성화가능한 항체가 본원의 다중특이적 활성화가능한 항체인 구체예를 포함하고자 한다. 본원에서 사용하는 용어 "접합된 활성화가능한 항체" 및 이의 모든 문법적 별형은 달리 언급하지 않으면, 제한없이 접합된 활성화가능한 항체가 본원의 접합된 다중특이적 활성화

능한 항체인 구체예를 포함하고자 한다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 다중 특이적 활성화가능한 항체는 이중특이적 또는 삼중특이적이다.

- [0165] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 접합된 항체는 1 이상의 부가제 또는 부가제의 조합과 함께 사용된다. 적합한 부가제는 의도하는 용도, 예컨대 암을 위한 현행 약학제 및/또는 수술 요법을 포함한다. 예를 들어, 접합된 항체는 추가의 화학요법제 또는 항신생물제와 함께 사용될 수 있다.
- [0166] 본원의 마르립타제 및/또는 uPA 기질은 또한 활성화가능한 항체에 유용하다. 활성화된 상태인 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 소정 표적에 결합하고 (i) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB); (ii) 미절단 상태인 표적에 AB의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(masking moiety: MM); 및 (c) AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)로서, 상기 CM은 마르립타제 및/또는 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드인 CM을 포함한다.
- [0167] 일부 구체예에서, 미절단 상태인 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM.
- [0168] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0169] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 CM과 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0170] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 여기서 미절단 상태인 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-LP1-CM-LP2-AB 또는 AB-LP2-CM-LP1-MM.
- [0171] 일부 구체예에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.
- [0172] 일부 구체예에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GGS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 385) 및 (GGGS)_n(서열번호 386)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0173] 일부 구체예에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GSGG(서열번호 387), GSGGG(서열번호 388), GSGSG(서열번호 389), GSGGG(서열번호 390), GGGSG(서열번호 391), and GSSSG(서열번호 392)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0174] 일부 구체예에서, LP1은 아미노산 서열 GSSGGSGSGSGG(서열번호 393), GSSGGSGSGGG(서열번호 394), GSSGGSGSGGGS(서열번호 395), GSSGGSGSGSGGGS(서열번호 396), GSSGGSGSGG(서열번호 397), 또는 GSSGGSGSGGS(서열번호 398)을 포함한다.
- [0175] 일부 구체예에서, LP2는 아미노산 서열 GSS, GGS, GGG(서열번호 399), GSSGT(서열번호 400) 또는 GSSG(서열번호 401)을 포함한다.
- [0176] 일부 구체예에서, AB는 표적에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다.
- [0177] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 표적에 결합하는 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 구체예에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화 또는 완전 인간 단일클론 항체이다.
- [0178] 일부 구체예에서, MM은 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 표적에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크다.
- [0179] 일부 구체예에서, MM은 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 표적에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않다.
- [0180] 일부 구체예에서, MM은 절단된 상태인 표적과의 결합에 대해 AB를 방해하거나 또는 그와 경쟁하지 않는다.
- [0181] 일부 구체예에서, MM은 길이가 약 2 내지 40개 아미노산인 폴리펩티드이다. 예를 들어, MM은 길이가 최대 약 40개 아미노산인 폴리펩티드이다.
- [0182] 일부 구체예에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 상이하다. 일부 구체예에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM 폴리펩티드 서열은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 또는 10%가 넘지 않게 동일하다.

- [0183] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM과 커플링시 그 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)는 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 2배 크다.
- [0184] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링시 그 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 3배 크다.
- [0185] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소 시켜서 MM에 커플링시 표적에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 5배 크다.
- [0186] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10배 크다.
- [0187] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크다.
- [0188] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크다.
- [0189] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크다.
- [0190] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크다.
- [0191] 일부 구체예에서, AB에 MM의 커플링은 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시켜서 MM에 커플링 시 표적에 대한 AB의 해리 상수가 MM에 커플링되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크다.
- [0192] 일부 구체예에서, 프로테아제, 즉, 마트립타제 및/또는 uPA는 조직에서 표적과 공동 국재하고, 상기 프로테아제는 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다.
- [0193] 일부 구체예에서, 표적의 존재 시에, MM은 표적에 결합하는 AB의 능력은 표적 변위 검정법 예컨대, 예를 들어 PCT 공개 특허 출원 WO 2009/025846 및 WO 2010/081173에 기술된 검정법을 사용해 검정시 CM이 절단된 경우와 비교하여, CM이 절단되지 않은 경우 적어도 90% 만큼 감소된다.
- [0194] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 2배 큰 평형해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0195] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 5배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0196] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 10배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태(즉, 활성화가능한 항체가 절단 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0197] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 20배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태(활성화가능한 항체가 절단된 상태인 경우)에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0198] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 40배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0199] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 50배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.

- [0200] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 100배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0201] 일부 구체예에서, CM은 미절단 상태에서, 표적에 대한 활성화가능한 항체의 결합이 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 200배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태에서, AB가 표적에 결합하도록 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0202] 일부 구체예에서, CM은 길이가 최대 15개 아미노산인 폴리펩티드이다.
- [0203] 일부 구체예에서, CM은 적어도 마트립타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM은 적어도 uPA에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM은 적어도 마트립타제 및 uPA에 대한 기질이다.
- [0204] 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고 적어도 하나의 다른 프로테아제에 의한 절단에 내성이다. 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 적어도 플라스민에 의한 절단에 내성이다. 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고, 적어도 조직 플라스미노겐 활성화인자(tPA)에 의한 절단에 내성이다.
- [0205] 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및/또는 uPA에 대한 기질이고 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 인식되는 모티프 서열을 포함하되, 단 본원의 임의의 소정 모티프 서열의 경우,
- [0206] (i) CM은 임의의 다음의 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 402), SARGPSRW(서열번호 403), 또는 TARGPSFK(서열번호 404)을 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 아미노산 서열, 예컨대 예를 들어 TARGPSW(서열번호 405)를 포함하지 않고/않거나;
- [0207] (ii) CM은 임의의 다음의 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406), GGWHTGRN(서열번호 407), HTGRSGAL(서열번호 408), 또는 PLTRSGG(서열번호 409)을 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 아미노산 서열, 예컨대 예를 들어 LTGRSGA(서열번호 410)를 포함하지 않고/않거나,
- [0208] (iii) CM은 임의의 다음의 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 411), RGPANFPM(서열번호 412), SSRGPAYL(서열번호 413), 또는 RGPATPIM(서열번호 414)을 포함하지 않고, CM은 이들 아미노산 서열을 기반으로 하는 공통 아미노산 서열, 예컨대 예를 들어 RGPA(서열번호 415)를 포함하지 않는다.
- [0209] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 8A-8J에 표시한 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.
- [0210] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열 중 하나를 기반으로 하는 확장된 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 확장된 공통 서열은 표 9A-9J-3에 나타난 공통 서열이다.
- [0211] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 AAPRS(서열번호 163)을 포함하는 코어 CM 공통 1 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 AAPRSF(서열번호 164)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 1 서열을 포함한다.
- [0212] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVP(서열번호 165)을 포함하는 코어 CM 공통 2 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 QSRRVP(서열번호 166), QTRRVP(서열번호 167), SRRVPL(서열번호 168), SRRVPV(서열번호 169), QSRRVPL(서열번호 170), QSRRVPV(서열번호 171), QTRRVPL(서열번호 172), 및 QTRRVPV(서열번호 173)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 2 서열을 포함한다.
- [0213] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVP(서열번호 166)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRRVP(서열번호 167)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVPL(서열번호 168)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SRRVPV(서열번호 169)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVPL(서열번호 170)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QSRRVPV(서열번호 171)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRRVPL(서열번호 172)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QTRRVPV(서열번호 173)을 포함한다.
- [0214] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PPLGR(서열번호 174)을 포함하는 코어 CM 공통 3 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 GPPLGR(서열번호 175), SPPLGR(서열번호 176), CGPPLGR(서열번호 177), CSPPLGR(서열번호 178), GGPPLGR(서열번호 179), GSPPLGR(서열번호 180), SGPPLGR(서열번호 181), SSPPLGR(서열번호 182), GCGPPLGR(서열번호 183), GCSPPPLGR(서열번호 184), GGGPPLGR(서열번호 185), GGSPPLGR(서열번호 186), GSGPPLGR(서열번호 187), GSSPPLGR(서열번호 188), SCGPPLGR(서열번호 189), SCSPPPLGR(서열번호 190),

SGGPPLGR(서열번호 191), SGSPPLGR(서열번호 192), SSGPPLGR(서열번호 193), 및 SSSPPLGR(서열번호 194)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 3 서열을 포함한다.

- [0215] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPPLGR(서열번호 175)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SPPLGR(서열번호 176)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 CGPPLGR(서열번호 177)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 CSPPLGR(서열번호 178)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GGPPLGR(서열번호 179)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSPPLGR(서열번호 180)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGPPLGR(서열번호 181)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSPPLGR(서열번호 182)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GCGPPLGR(서열번호 183)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GCSPPPLGR(서열번호 184)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GGGPPLGR(서열번호 185)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GGSPPPLGR(서열번호 186)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSGPPLGR(서열번호 187)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GSSPPLGR(서열번호 188)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SCGPPLGR(서열번호 189)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SCSPPPLGR(서열번호 190)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGGPPLGR(서열번호 191)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SGSPPPLGR(서열번호 192)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSGPPLGR(서열번호 193)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SSSPPLGR(서열번호 194)을 포함한다.
- [0216] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LRSGW(서열번호 195)을 포함하는 코어 CM 공통 4 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 MLRSGW(서열번호 196), MLRSGWR(서열번호 197), MLRSGWRG(서열번호 198), MLRSGWRL(서열번호 199), 및 MLRSGWRS(서열번호 200)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 4 서열을 포함한다.
- [0217] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGW(서열번호 196)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWR(서열번호 197)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRG(서열번호 198)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRL(서열번호 199)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 MLRSGWRS(서열번호 200)을 포함한다.
- [0218] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VSRSA(서열번호 201)을 포함하는 코어 CM 공통 5 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 IVSRSA(서열번호 202), YIVSRSA(서열번호 203), 및 QYIVSRSA(서열번호 204)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 5 서열을 포함한다.
- [0219] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 IVSRSA(서열번호 202)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 YIVSRSA(서열번호 203)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QYIVSRSA(서열번호 204)을 포함한다.
- [0220] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ALRAP(서열번호 205)을 포함하는 코어 CM 공통 6 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RALRAP(서열번호 206)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 6 서열을 포함한다.
- [0221] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRR(서열번호 207)을 포함하는 코어 CM 공통 7 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 PAGRRS(서열번호 208), PAGRRSL(서열번호 209), VPAGRRS(서열번호 210), 및 VPAGRRSL(서열번호 211)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 7 서열을 포함한다.
- [0222] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRRS(서열번호 208)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PAGRRSL(서열번호 209)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VPAGRRS(서열번호 210)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VPAGRRSL(서열번호 211)을 포함한다.
- [0223] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMML(서열번호 212)을 포함하는 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 GRSMMLL(서열번호 213), GRSMMLM(서열번호 214), GRSMMLLG(서열번호 215), GRSMMLLP(서열번호 216), GRSMMLLS(서열번호 217), GRSMMLMG(서열번호 218), GRSMMLMP(서열번호 219), GRSMMLMS(서열번호 220), GRSMMLGG(서열번호 221), GRSMMLPG(서열번호 222), GRSMMLLSG(서열번호 223), GRSMMLMGG(서열번호 224), GRSMMLMPG(서열번호 225), GRSMMLMSG(서열번호 226), GRSMMLLGP(서열번호 227), GRSMMLLPP(서열번호 228), GRSMMLSP(서열번호 229), GRSMMLMGP(서열번호 230), GRSMMLMPP(서열번호 231), GRSMMLMSP(서열번호 232), GRSMMLLSG(서열번호 233), GRSMMLPS(서열번호 234), GRSMMLSS(서열번호 235), GRSMMLMGS(서열번호 236), GRSMMLMPS(서열번호 237), 및 GRSMMLSS(서열번호 238)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 8 서열을 포함한다.
- [0224] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMMLL(서열번호 213)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열

GRSMLM(서열번호 214)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLG(서열번호 215)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLP(서열번호 216)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLS(서열번호 217)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMG(서열번호 218)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMP(서열번호 219)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMS(서열번호 220)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLGG(서열번호 221)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLPG(서열번호 222)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLSG(서열번호 223)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMGG(서열번호 224)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMPG(서열번호 225)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMSG(서열번호 226)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLGP(서열번호 227)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLPP(서열번호 228)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLSP(서열번호 229)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMGP(서열번호 230)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMPP(서열번호 231)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMSP(서열번호 232)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLGS(서열번호 233)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLPS(서열번호 234)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLLSS(서열번호 235)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMGS(서열번호 236)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMPS(서열번호 237)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GRSMLMSS(서열번호 238)을 포함한다.

[0225] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAG(서열번호 239)을 포함하는 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 LARAGI(서열번호 240), LARAGL(서열번호 241), PLARAGI(서열번호 242), PLARAGL(서열번호 243), RPLARAGI(서열번호 244), 및 RPLARAGL(서열번호 245)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 9 서열을 포함한다.

[0226] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAGI(서열번호 240)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LARAGL(서열번호 241)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PLARAGI(서열번호 242)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PLARAGL(서열번호 243)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLARAGI(서열번호 244)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLARAGL(서열번호 245)을 포함한다.

[0227] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRW(서열번호 246)을 포함하는 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 ESRRWM(서열번호 247), ESRRWMP(서열번호 248), 및 PESRRWMP(서열번호 249)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 10 서열을 포함한다.

[0228] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRWM(서열번호 247)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ESRRWMP(서열번호 248)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PESRRWMP(서열번호 249)을 포함한다.

[0229] 일부 구체예에서, CM은 ILPRSPAF(서열번호 250), VAGRSMRP(서열번호 251), VVPEGRRS(서열번호 252), QGRAITFI(서열번호 253), VLSKQMSF(서열번호 254), LKGRSYYY(서열번호 255), KRMPVQFL(서열번호 256), PQHRIVSF(서열번호 257), YKKFVGSL(서열번호 258), HMMQYARH(서열번호 259), IPFSWSRF(서열번호 260), LSQARWRK(서열번호 261), DISHWRRS(서열번호 262), RKTQVQHHW(서열번호 263), RFYRNQFF(서열번호 264), RSLVFAPI(서열번호 265), RSPSRLKC(서열번호 266), 및 RKMPNITV(서열번호 267)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0230] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 ILPRSPAF(서열번호 250)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VAGRSMRP(서열번호 251)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VVPEGRRS(서열번호 252)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 QGRAITFI(서열번호 253)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 VLSKQMSF(서열번호 254)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LKGRSYYY(서열번호 255)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KRMPVQFL(서열번호 256)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PQHRIVSF(서열번호 257)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 YKKFVGSL(서열번호 258)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 HMMQYARH(서열번호 259)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 IPFSWSRF(서열번호 260)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSQARWRK(서열번호 261)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DISHWRRS(서열번호 262)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RKTQVQHHW(서열번호 263)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RFYRNQFF(서열번호 264)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RSLVFAPI(서열번호 265)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RSPSRLKC(서열번호 266)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은

아미노산 서열 RKMPNITV(서열번호 267)을 포함한다.

- [0231] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 즉 서브셋을 포함한다.
- [0232] 일부 구체예에서, 모티프 서열은 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열 중 하나를 기반으로 하는 확장된 공통 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 확장된 공통 서열은 표 11A-11D에 나타난 공통 서열이다.
- [0233] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307) 또는 LSGRSGNH(서열번호 308)을 포함하는 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHHK(서열번호 309), DRLSGRSDNHKK(서열번호 310), 또는 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 11 서열을 포함한다.
- [0234] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNH(서열번호 308)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHHK(서열번호 309)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSDNHKK(서열번호 310)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)을 포함한다.
- [0235] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LNGRSDNH(서열번호 313)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LTGRSDRH(서열번호 314)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANH(서열번호 307), LNGRSDNH(서열번호 313), 및 LTGRSDRH(서열번호 314)을 포함하는 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 DRLSGRSANHHK(서열번호 309), DRLSGRSDNHKK(서열번호 310), GPLNGRSDNHKA(서열번호 320), GPLNGRSDNHKK(서열번호 321), GPLNGRSDNHKR(서열번호 322), GPLNGRSDNHQA(서열번호 323), GPLNGRSDNHQK(서열번호 324), GPLNGRSDNHQR(서열번호 325), GPLNGRSDNHRA(서열번호 326), GPLNGRSDNHRK(서열번호 327), GPLNGRSDNHRR(서열번호 328), RPLNGRSDNHKA(서열번호 329), RPLNGRSDNHKK(서열번호 330), RPLNGRSDNHKR(서열번호 331), RPLNGRSDNHQA(서열번호 332), RPLNGRSDNHQK(서열번호 333), RPLNGRSDNHQR(서열번호 334), RPLNGRSDNHRA(서열번호 335), RPLNGRSDNHRK(서열번호 336), RPLNGRSDNHRR(서열번호 337), GPLSGRSDNHKA(서열번호 338), GPLSGRSDNHKK(서열번호 339), GPLSGRSDNHKR(서열번호 340), GPLSGRSDNHQA(서열번호 341), GPLSGRSDNHQK(서열번호 342), GPLSGRSDNHQR(서열번호 343), GPLSGRSDNHRA(서열번호 344), GPLSGRSDNHRK(서열번호 345), GPLSGRSDNHRR(서열번호 346), RPLSGRSDNHKA(서열번호 347), RPLSGRSDNHKK(서열번호 348), RPLSGRSDNHKR(서열번호 349), RPLSGRSDNHQA(서열번호 350), RPLSGRSDNHQK(서열번호 351), RPLSGRSDNHQR(서열번호 352), RPLSGRSDNHRA(서열번호 353), RPLSGRSDNHRK(서열번호 354), RPLSGRSDNHRR(서열번호 355), 및 KGLTGRSDRHQA(서열번호 356)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 12 서열을 포함한다.
- [0236] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSANHHK(서열번호 309)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 DRLSGRSDNHKK(서열번호 310)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHKA(서열번호 320)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHKK(서열번호 321)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHKR(서열번호 322)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQA(서열번호 323)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQK(서열번호 324). 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHQR(서열번호 325)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRA(서열번호 326)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRK(서열번호 327)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLNGRSDNHRR(서열번호 328)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHKA(서열번호 329)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHKK(서열번호 330)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHKR(서열번호 331)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQA(서열번호 332)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQK(서열번호 333)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHQR(서열번호 334)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRA(서열번호 335)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRK(서열번호 336)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLNGRSDNHRR(서열번호 337)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHKA(서열번호 338)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHKK(서열번호 339)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHKR(서열번호 340)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQA(서열번호 341)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQK(서열번호 342)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHQR(서열번호 343)을

포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRA(서열번호 344)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRK(서열번호 345)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 GPLSGRSDNHRR(서열번호 346)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHKA(서열번호 347)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHKK(서열번호 348)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHKR(서열번호 349)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQA(서열번호 350)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQK(서열번호 351)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHQR(서열번호 352)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRA(서열번호 353)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRK(서열번호 354)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RPLSGRSDNHRR(서열번호 355)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KGLTGRSDRHQA(서열번호 356)를 포함한다.

[0237] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RIGRSDNH(서열번호 357) 또는 RLGRSDNN(서열번호 358)을 포함하는 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NHRIGRSDNHRR(서열번호 359) 또는 TLRLGRSDNNKN(서열번호 360)을 포함하는 확장된 코어 CM 공통 13 서열을 포함한다.

[0238] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RIGRSDNH(서열번호 357)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RLGRSDNN(서열번호 358)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NHRIGRSDNHRR(서열번호 359)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TLRLGRSDNNKN(서열번호 360)을 포함한다.

[0239] 일부 구체예에서, CM은 TSGRSANP(서열번호 361), TSGRSGNP(서열번호 362), LSGRSANP(서열번호 363), 및 LSGRSGNP(서열번호 364)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 코어 CM 공통 14 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 TSTSGRSANPRG(서열번호 365), TSTSGRSGNPRG(서열번호 366), TSLSGRSANPRG(서열번호 367), 및 TSLSGRSGNPRG(서열번호 368)로 이루어진 군에서 선택된 확장된 코어 CM 공통 14 서열을 포함한다.

[0240] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSANP(서열번호 361)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSGNP(서열번호 362)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSANP(서열번호 363)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNP(서열번호 364)를 포함한다. 일부 구체예에서, 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 CM은 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG(서열번호 365)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSTSGRSGNPRG(서열번호 366)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSLSGRSANPRG(서열번호 367)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 및 TSLSGRSGNPRG(서열번호 368)를 포함한다.

[0241] 일부 구체예에서, CM은 LSGRSENH(서열번호 369), SIARSDNL(서열번호 370), LSGRSVTQ(서열번호 371), LSGRSGNH(서열번호 308), LTGRSDRH(서열번호 314), LYGRSENN(서열번호 374), RLGRSDNN(서열번호 375), TSGRSANP(서열번호 376), NTLSGRSENHSG(서열번호 377), PPSIARSDNLAN(서열번호 378), TGLSGRSVTQTS(서열번호 379), NTLSGRSGNHGS(서열번호 311), KGLTGRSDRHQA(서열번호 381), KNLYGRSENNGN(서열번호 382), TLRLGRSDNNKN(서열번호 383), 및 TSTSGRSANPRG(서열번호 384)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0242] 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSENH(서열번호 369)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 SIARSDNL(서열번호 370)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSVTQ(서열번호 371)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LSGRSGNH(서열번호 308)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LTGRSDRH(서열번호 314)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 LYGRSENN(서열번호 374)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 RLGRSDNN(서열번호 375)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSGRSANP(서열번호 376)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSENHSG(서열번호 377)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 PPSIARSDNLAN(서열번호 378)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TGLSGRSVTQTS(서열번호 379)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 NTLSGRSGNHGS(서열번호 311)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KGLTGRSDRHQA(서열번호 381)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 KNLYGRSENNGN(서열번호 382)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TLRLGRSDNNKN(서열번호 383)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 아미노산 서열 TSTSGRSANPRG(서열번호 384)를 포함한다.

[0243] 일부 구체예에서, CM은 적어도 2개 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 프로테아제는 마트립타제 및 uPA에서 선택되고, 적어도 하나의 프로테아제는 표 7에 나타낸 것들로 이루어진 군에서 선택된다.

- [0244] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 적어도 제1 CM 및 제2 CM을 포함한다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM은 각각 15개 이하의 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체에서 제1 CM 및 제2 CM은 다음과 같은 미절단 상태의 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM1-CM2-AB, AB-CM2-CM1-MM, MM-CM2-CM1-AB, 또는 AB-CM1-CM2-MM. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드 및 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM과 CM1 사이에 연결 펩티드, CM1과 CM2 사이에 연결 펩티드, 및 CM2와 AB 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0245] 일부 구체예에서, CM2는 특이적 프로테아제와 사용을 위해 선택된다. 일부 구체예에서, CM2는 매트릭스 메탈로 프로테아제 (MMP), 호중구 엘라스타제, uPA, 레구마인, 마트립타제, 트롬빈, 시스테인 프로테아제 예컨대 카텡신, ADAM17, BMP-1, HtrA1, 및 TMPRSS 예컨대 TMPRSS3 또는 TMPRSS4로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이다.
- [0246] 일부 구체예에서, CM2은 호중구 엘라스타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 uPA에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 레구마인에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 마트립타제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 트롬빈에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 시스테인 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 카텡신에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 ADAM17에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 BMP-1에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 HtrA1에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS3에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 TMPRSS4에 대한 기질이다.
- [0247] 예를 들어, 적합한 CM2은 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되고, 서열 TGRGPSWV(서열번호 402); SARGPSRW(서열번호 403); TARGPSFK(서열번호 404); TARGPSW(서열번호 405); LSGRSDNH(서열번호 406); GGWHTGRN(서열번호 407); HTGRSGAL(서열번호 408); PLTGRSGG(서열번호 409); AARGPAIH(서열번호 411); RGPANFNM(서열번호 412); SSRGPAYL(서열번호 413); RGPATPIM(서열번호 414); RGPA(서열번호 415); GGQPSGMWGW(서열번호 416); FPRPLGITGL(서열번호 417); VHMLGFLGP(서열번호 418); SPLTGRSG(서열번호 419); SAGFSLPA(서열번호 126); LAPLGLQRR(서열번호 420); SGGPLGVR(서열번호 421); PLGL(서열번호 422); GPRSFGL(서열번호 423) 및/또는 GPRSFG(서열번호 424)을 포함한다.
- [0248] 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TGRGPSWV(서열번호 402)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SARGPSRW(서열번호 403)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSFK(서열번호 404)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 TARGPSW(서열번호 405)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GGWHTGRN(서열번호 407)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 HTGRSGAL(서열번호 408)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 PLTGRSGG(서열번호 409)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 AARGPAIH(서열번호 411)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPANFNM(서열번호 412)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SSRGPAYL(서열번호 413)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPATPIM(서열번호 414)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 RGPA(서열번호 415)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GGQPSGMWGW(서열번호 416)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 FPRPLGITGL(서열번호 417)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 VHMLGFLGP(서열번호 418)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SPLTGRSG(서열번호 419)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 LAPLGLQRR(서열번호 420)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 SGGPLGVR(서열번호 421)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 PLGL(서열번호 422)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFGL(서열번호 423)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM2는 아미노산 서열 GPRSFG(서열번호 424)을 포함한다.
- [0249] 일부 구체예에서, CM2는 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 표 7에 열거한 적어도 하나의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 MMP9에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 적어도 MMP9 또는 MMP14에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 2 이상의 MMP에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, CM2는 적

어도 MMP9 및 MMP14에 대한 기질이다.

- [0250] 일부 구체예에서, CM2는 MMP에 대한 기질이고, 서열 ISSGLSS(서열번호 425); QNQLRMA(서열번호 426); AQNLLGMV(서열번호 427); STFPFGMF(서열번호 428); PVGYTSSL(서열번호 429); DWLYWPGI(서열번호 430); MIAPVAYR(서열번호 431); RPSPMWAY(서열번호 432); WATPRPMR(서열번호 433); FRLLDWQW(서열번호 434); LKAAPRWA(서열번호 435); GPSHLVLT(서열번호 436); LPGGLSPW(서열번호 437); MGLFSEAG(서열번호 438); SPLPLRVP(서열번호 439); RMHLRSLG(서열번호 440); LAAPLGLL(서열번호 441); AVGLLAPP(서열번호 442); LLAPSHRA(서열번호 443), PAGLWLD(서열번호 444); 및/또는 ISSGLSS(서열번호 445)을 포함한다.
- [0251] 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이고, 여기서 적어도 하나의 프로테아제는 마트립타제 및 uPA에서 선택된다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표적 조직 내에 공동 국재한다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직에서 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 절단제에 의해 절단된다.
- [0252] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 노출되고 그에 의해 절단되어, 활성화 또는 절단된 상태에서, 활성화된 항체가 프로테아제가 CM을 절단한 후 LP2 및/또는 CM 서열 중 적어도 일부분을 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.
- [0253] 일부 구체예에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라임 측면을 포함하고, 다시 말해서, CM은 적어도 P1 및 P2 아미노산을 포함하고, 일부 구체예에서 P1, P2 및 P3 아미노산을 포함하고, 일부 구체예에서 P1, P2, P3, 및 P4 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 프로테아제 절단 부위의 비프라임 측면 및 프라임 측면을 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 비프라임 측면을 포함하지만 프로테아제 절단 부위의 프라임 측면의 적어도 일부가 결여된다. 일부 구체예에서, CM은 비프라임 측면을 포함하지만 프로테아제 절단 부위의 프라임 측면이 결여된다. 이러한 CM은 직접적으로 또는 링커를 통해 본원에 개시된 항체 또는 다른 분자, 예컨대 제한없이 검출 모이어티에 연결될 수 있다.
- [0254] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 작용제는 치료제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 구체예에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 적어도 하나의 MMP-절단성 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오크르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이프롤로벤조디아제핀이다.
- [0255] 일부 구체예에서, 작용제는 항염증제이다.
- [0256] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0257] 일부 구체예에서, 접합된 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 영상화제는 방사성 동위원소를 포함한다. 일부 구체예에서, 방사성 동위원소는 인듐 또는 테크네튬을 포함한다. 일부 구체예에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 일부 구체예에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 또는 β -갈락토시다제를 포함한다. 일부 구체예에서, 형광발광성 표지는 노란색 형광발광성 단백질(YFP), 청록색 형광발광성 단백질(CFP), 녹색 형광발광성 단백질(GFP), 개질된 적색 형광발광성 단백질(mRFP), 적색 형광발광성 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로피움 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 일부 구체예에서, 리간드-

기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

- [0258] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 또한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 구체예에서, 스페이서는 신호 펩티드가 부재하는 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 구체예에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다. 일부 구체예에서, 스페이서는 스페이서-MM-CM-AB의 N-말단에서 C-말단으로의 구조 배열에서 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다. 활성화가능한 항체의 MM의 N-말단에 직접 연결되는 스페이서의 예에는 QGQSGQ(서열번호 446)가 있다. 일부 구체예에서, 스페이서는 적어도 아미노산 서열 QGQSGQ(서열번호 446)을 포함한다.
- [0259] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 AB는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 구체예에서, AB는 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.
- [0260] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체보다 길며, 예를 들어, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체보다 길다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체와 유사하다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 15일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 11일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 9일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 7일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 5일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 2일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 24시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 20시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 18시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 16시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 14시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3시간이다.
- [0261] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 단일특이적이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 다중특이적, 예를 들어 비제한적인 예로, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-이중특이적 T 세포 인게이저(BIE) 분자의 일부로 작용제화된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 프로-키메라 항원 수용기(CAR) 개질된 T 세포 또는 다른 조작된 수용기의 일부로 작용제화된다.
- [0262] 본원은 또한 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법을 제공하고, 여기서 AB는 그 표적에 결합하는 AB의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM)에 커플링된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 마르티타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 더 포함한다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체의 활성(예를 들어, 차폐, 활성화 또는 결합 활성)을 악화시키지 않고 AB 내 1 이상의 시스테인 잔기에 1 이상의 작용제를 부착시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 MM 내 1 이상의 디설피드 결합을 감소시키거나 또는 아니면 파괴하지 않고 AB의 1 이상의 시스테인 잔기에 1 이상의 작용제를 부착시킬 수 있다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 1 이상의 작용제, 예를 들어 임의의 다양한 치료제, 진단제 및/또는 예방제에, 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 MM에 접합된 임의의 작용제(들)없이, 접합된 활성화가능한 항체를 생성시킨다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 MM이 미절단된 상태인 활성화가능한 항체의 AB를 효과적이고 효율적으로 차폐하는 능력을 보유한 접합된 활성화가능한 항체를 생성한다. 본원에서 제공하는 조성물 및 방법은 활성화가능한 항체가 CM을 절단할 수 있는, 프로테아제, 즉 마르티타제 및/또는 uPA의 존재

하에서, 여전히 활성화, 즉 절단된 접합된 활성화가능한 항체를 생성한다.

[0263] 활성화가능한 항체는 작용제에 대해 적어도 하나의 접합점을 갖지만, 본원에서 제공하는 방법 및 조성물에서 모든 가능한 접합점 미만이 작용제와의 접합을 위해 이용가능하다. 일부 구체예에서, 1 이상의 접합점은 디설피드 결합에 관여하는 황 원자이다. 일부 구체예에서, 1 이상의 접합점은 사슬간 디설피드 결합에 관여하는 황원자이다. 일부 구체예에서, 1 이상의 접합점은 사슬간 설피드 결합에 관여하는 황원자이지만, 사슬내 디설피드 결합에 관여하는 황원자는 아니다. 일부 구체예에서, 1 이상의 접합점은 시스테인 또는 황원자를 함유하는 다른 아미노산 잔기의 황원자이다. 이러한 잔기는 항체 구조에서 천연적으로 발생하거나 또는 부위 지정 돌연변이유발법, 화학 전환법, 또는 비천연 아미노산의 오피언입에 의해 항체에 도입될 수 있다.

[0264] 본원은 또한 AB에 1 이상의 사슬간 디설피드 결합 및 MM에 1 이상의 사슬내 디설피드 결합을 갖는 활성화가능한 항체, 및 자유 티올과 반응성인 약물의 접합체를 제조하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대체로 활성화가능한 항체의 사슬간 디설피드 결합을 환원제, 예를 들어 TCEP를 사용해 부분 환원시키는 단계, 및 자유 티올에 반응성인 약물을 부분 환원된 활성화가능한 항체에 접합시키는 단계를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 부분 환원은 활성화가능한 항체를 환원제와 접촉시키고, 모든 디설피드 결합 미만, 예를 들어 모든 가능한 접합 부위 미만이 환원되는 상황을 의미한다. 일부 구체예에서, 모든 가능한 접합 부위의 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 미만 또는 5% 미만이 환원된다.

[0265] 일부 구체예에서, 작용제, 예를 들어 약물을 환원시키고 활성화가능한 항체에 접합시켜 작용제의 배치에 선택성을 야기하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대체로 환원제로 활성화가능한 항체를 부분적으로 환원시켜서 활성화가능한 항체의 차폐 모이어티 또는 다른 비 AB 부분의 임의의 접합 부위가 환원되지 않게 하고, 작용제를 AB의 사슬간 티올에 접합시킨다. 접합 부위(들)는 작용제의 바람직한 배치가 바람직한 부위에서 접합이 일어날 수 있게 선택한다. 환원제는 예를 들어 TCEP이다. 환원 반응 조건 예컨대 예를 들어, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율, 항온반응 길이, 항온반응 동안의 온도, 환원 반응 용액의 pH 등은 MM이 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB를 효과적이고 효율적으로 차폐하는 능력을 보유하는 접합된 활성화가능한 항체를 생산하는 조건을 동정하여 결정한다. 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 활성화가능한 항체에 따라 가변적일 수 있다. 일부 구체예에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 5:1 내지 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 5:1 내지 1.5:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 4:1 내지 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 4:1 내지 1.5:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 8:1 내지 약 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 2.5:1 내지 1:1 범위이다.

[0266] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 AB 내 사슬간 디설피드 결합을 환원시키고 작용제, 예를 들어 티올-함유 작용제 예컨대 약물을 접합시켜 사슬간 티올이 AB 상에 작용제(들)를 선택적으로 위치하게 하는 방법을 제공한다. 이 방법은 대체로 AB를 환원제로 부분 환원시켜 활성화가능한 항체 내에 모든 가능한 사슬간 티올을 형성시키지 않고 적어도 2개의 사슬간 티올을 형성시키고, 작용제를 부분 환원된 AB의 사슬간 티올에 접합시킨다. 예를 들어, 활성화가능한 항체의 AB는 환원제:활성화가능한 항체의 바람직한 비율로 약 37°C에서 약 1시간 동안 부분 환원된다. 일부 구체예에서, 환원제 대 활성화가능한 항체의 비율은 약 20:1 내지 1:1, 약 10:1 내지 1:1, 약 9:1 내지 1:1, 약 8:1 내지 1:1, 약 7:1 내지 1:1, 약 6:1 내지 1:1, 약 5:1 내지 1:1, 약 4:1 내지 1:1, 약 3:1 내지 1:1, 약 2:1 내지 1:1, 약 20:1 내지 1:1.5, 약 10:1 내지 1:1.5, 약 9:1 내지 1:1.5, 약 8:1 내지 1:1.5, 약 7:1 내지 1:1.5, 약 6:1 내지 1:1.5, 약 5:1 내지 1:1.5, 약 4:1 내지 1:1.5, 약 3:1 내지 1:1.5, 약 2:1 내지 1:1.5, 약 1.5:1 내지 1:1.5, 또는 약 1:1 내지 1:1.5의 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 5:1 내지 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 5:1 내지 1.5:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 4:1 내지 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 4:1 내지 1.5:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 8:1 내지 약 1:1 범위이다. 일부 구체예에서, 상기 비율은 약 2.5:1 내지 1:1 범위이다.

[0267] 티올-함유 시약은 예를 들어, 시스테인 또는 N-아세틸 시스테인이다. 환원제는 예를 들어, TCEP일 수 있다. 일부 구체예에서, 환원된 활성화가능한 항체는 예를 들어 컬럼 크로마토그래피, 투석, 또는 투석여과를 사용해 접합 전에 정제될 수 있다. 일부 구체예에서, 환원된 항체는 부분 환원 후 및 접합 전에 정제되지 않는다.

- [0268] 본원은 또한 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 사슬내 디설피드 결합이 활성화가능한 항체의 임의의 사슬내 디설피드 결합을 파괴하지 않고 환원제로 환원된 부분 환원된 활성화가능한 항체를 제공하며, 여기서 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 표적에 미결단된 상태의 활성화가능한 항체의 AB의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, 여기서 CM은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, MM은 CM을 통해 AB에 커플링된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 내 MM의 1 이상의 사슬내 디설피드 결합(들)은 환원제에 의해 파괴되지 않는다. 일부 구체예에서, 미결단된 상태인 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM. 일부 구체예에서, 환원제는 TCEP이다.
- [0269] 본원은 또한 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD) 페이로드에 연결된 활성화가능한 항체를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB), 표적에 미결단 상태인 활성화가능한 항체의 AB의 결합을 억제하는 차폐 모이어티(MM), 및 AB에 커플링된 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, CM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다.
- [0270] 일부 구체예에서, MMAD-접합된 활성화가능한 항체는 AB에 작용제를 부착시키기 위한 임의의 몇몇 방법을 사용해 접합될 수 있다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에 부착, 또는 (b) AB의 설프히드릴 기에 부착, 또는 (c) AB의 아미노 기에 부착, 또는 (d) AB의 카르복실레이트 기에 부착.
- [0271] 일부 구체예에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 시스템인에 접합된다. 일부 구체예에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 리신에 접합된다. 일부 구체예에서, MMAD 페이로드는 링커를 통해 AB의 다른 잔기, 예컨대 본원에 개시된 잔기들에 접합된다. 일부 구체예에서, 링커는 티올-함유 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는 비절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 링커는 표 5 및 6에 나타난 링커로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 통해 연결된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및 MMAD 페이로드는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 통해 연결된다. 일부 구체예에서, MMAD 페이로드는 본원에 개시된 부분 환원 및 접합 기술을 사용해 AB에 접합된다.
- [0272] 본원은 또한 본원에 제시된 마트립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열 중 1 이상을 포함하는 폴리펩티드 및 다른 거대 분자를 제공한다. 비제한적인 예로서, 본원에 제시된 마트립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 프로드러그 조성물 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 본원에 제시된 이들 마트립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 프로브 및 다른 검출제 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 예를 들어, 본원에 제시된 마트립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 플루오르 및 다른 소광제와 함께 사용되어 검출제, 예컨대 영상화제 및/또는 다른 진단제를 생성시킬 수 있다. 당업자는 본원에 제시된 마트립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열이 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단될 수 있는 기질을 사용하는 분야의 임의의 조성물 및/또는 방법에서 유용함을 이해할 것이다.
- [0273] 일부 구체예에서, 본원의 마트립타제 및/또는 uPA 기질은 (i) CM에 아미노(N) 말단에 위치한, 즉 CM보다 큰 분자의 N-말단에 가깝게 위치한 거대 분자내에서 위치한 적어도 하나의 모이어티(M_N); (ii) 카르복실(C) CM의 카르복실(C) 말단에 위치한, 즉 CM보다 큰 분자의 C-말단에 가깝게 위치한 거대 분자 내 위치에 위치한 적어도 하나의 모이어티(M_C); 및 (iii) 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 추가 모이어티(M)를 포함하는 거대 분자, 예를 들어 단리된 폴리펩티드에서 사용된다. 일부 구체예에서, 거대 분자는 적어도 하나의 M_N 및 적어도 하나의 M_C 를 포함한다.
- [0274] 비제한적인 예로서, 본원의 거대 분자에서 사용하기 적합한 M_N 은 차폐 모이어티, 항체, 단백질, 치료제, 항신생물제, 독성제, 약물, 검출가능한 모이어티, 진단제, 친화성 태그(affinity tag), 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다.

- [0275] 비제한적인 예로서, 본원의 거대 분자에서 사용하기 적합한 M_c 는 차폐 모이어티, 항체, 단백질, 치료제, 항신생물제, 독성제, 약물, 검출가능한 모이어티, 진단제, 친화성 태그, 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0276] 본원은 또한 본원의 CM-함유 분자, 예를 들어 CM-함유 폴리펩티드 예컨대, 예를 들어 CM-함유 프로브, 본원에 기술된 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 비롯하여, 이들 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 CM-함유 폴리펩티드의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양하여 CM-함유 폴리펩티드를 생성시키는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 이러한 벡터를 포함한다. 본원은 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양하여 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 생성시키는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 이러한 벡터를 포함한다.
- [0277] 본원은 (a) 폴리펩티드의 발현을 유도하는 조건 하에서 CM-함유 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양시키는 단계로서, (i) 상기 폴리펩티드는 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, (ii) CM은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드인 단계; 및 (b) 폴리펩티드를 회수하는 단계에 의해 소정 표적에 결합하는 본원의 CM-함유 폴리펩티드를 제작하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 또한 (c) 회수된 폴리펩티드를 1 이상의 부가제에 접합시키는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0278] 본원은 (a) 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, (i) 상기 항체는 절단성 모이어티(CM)를 포함하고, (ii) CM은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드인 단계; (b) 항체를 회수하는 단계; 및 (c) 회수된 항체를 1 이상의 부가제에 접합시키는 단계에 의해 소정 표적에 결합하는 본원의 접합된 항체를 제작하는 방법을 제공한다.
- [0279] 본원은 또한 (a) 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, (i) 상기 CM은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이고, (ii) CM은 미절단된 상태에서, MM이 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단 상태에서 MM이 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 경쟁하지 않도록 활성화가능한 항체에 위치되는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계에 의해 활성화된 상태에서 소정 표적에 결합하는 본원의 활성화가능한 항체를 제작하는 방법을 제공한다.
- [0280] 본원은 또한 비제한적인 예로, 프로드러그, 비펩티드 프로브 등을 포함하는 비폴리펩티드 CM-함유 분자를 생성시키는 방법을 제공한다. 이들 비폴리펩티드 CM-함유 분자는 표준 화학 합성 및/또는 접합 방법을 포함하는 임의의 다양한 당분야에서 인식되는 기술을 사용해 만들 수 있다.
- [0281] 본원은 피험체에서 표적-관련 질환을 예방하거나, 그의 진행을 지연시키거나, 치료하거나, 그 증상을 완화시키거나 또는 아니면 경감시키는 방법으로서, 이 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하는 것에 의한다.
- [0282] 본원은 피험체에서 염증 및/또는 염증성 질병을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 치료하거나, 이의 증상을 완화시키거나, 또는 아니면 경감시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하는 것에 의한다. 본원은 또한 피험체에서 암을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 치료하거나, 이의 증상을 완화시키거나, 또는 아니면 경감시키는 방법을 제공하고 이 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하는 것에 의한다. 본원은 또한 피험체에서 자가면역 질환을 예방하거나, 이의 진행을 지연시키거나, 치료하거나, 이의 증상을 완화시키거나, 또는 아니면 경감시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여하는 것에 의한다.
- [0283] 이들 방법 및 용도의 임의의 구체예에서 사용되는 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 질환의 임의 병기에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 초기 내지 전이부터 임의 병기의 암을 앓는 환자에게 투여될 수 있다. 용어 피험체 및 환자는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0284] 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물, 예컨대 인간, 인간이외의 영장류, 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물이다. 일부 구체예에서, 피험체는 인간이다. 일부 구체예에서, 피

험체는 반려 동물이다. 일부 구체예에서, 피험체는 수의사의 관리를 받는 동물이다.

[0285] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 이의 치료 작용제는 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 앓거나 또는 그에 감수성인 피험체에게 투여된다. 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 앓거나 또는 그에 감수성인 피험체는 당분야에 알려진 임의의 다양한 방법을 사용해 식별된다. 예를 들어, 암 또는 다른 신생물성 병태를 앓는 피험체는 건강 상태를 평가하기 위한 임의의 다양한 임상적 및/또는 실험실 검사, 예컨대 신체 검사 및 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 사용해 식별된다. 예를 들어, 염증 및/또는 염증성 질병을 앓는 피험체는 건강 상태를 평가하기 위해서, 임의의 다양한 임상 및/또는 실험실 시험 예컨대 신체 검사 및/또는 체액 분석, 예를 들어 혈액, 소변 및/또는 대변 분석을 사용해 식별된다.

[0286] 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 임의의 다양한 실험실 또는 임상적 목적이 달성되면 성공적인 것으로 간주한다. 예를 들어, 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 질환 또는 질병과 연관된 1 이상의 증상이 완화되거나, 감소되거나, 억제되거나 또는 즉 악화된 상태로 더 진행되지 않으면 성공적으로 간주한다. 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 앓는 환자에게 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 투여는 질환 또는 질병은 관해기로 들어가거나 또는 즉 악화된 상태로 더 진행되지 않으면 성공적으로 간주한다.

[0287] 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 1 이상의 부가제 예컨대, 예를 들어, 항염증제, 면역억제제 및/또는 화학요법제와 조합한 치료 동안 및/또는 그 후에 투여된다. 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 동시에 투여된다. 예를 들어, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 단일 조성물로 작용제화되거나 또는 2 또는 그 이상의 개별 조성물로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 순차적으로 투여되거나, 또는 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 치료 계획 동안 상이한 시점에 투여된다. 예를 들어, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 전에 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 이후에 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 교대식으로 투여된다. 본원에 기술한 바와 같이, 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 단일 용량으로 또는 다중 용량으로 투여된다.

[0288] 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 1 이상의 부가제, 예컨대 비제한적인 예로서, 항염증제, 면역억제제, 화학요법제, 예컨대 알킬화제, 항대사산물, 항마이크로튜불제, 토포이소머라제 억제제, 세포독성 항생제, 및/또는 임의의 다른 핵산 손상제와 병용한 치료 동안 및/또는 그 후에 투여된다. 일부 구체예에서, 부가제는 타산, 예컨대 파클리탁셀(예를 들어, Abraxane®)이다. 일부 구체예에서, 부가제는 항대사산물제, 예컨대 젬시타빈이다. 일부 구체예에서, 부가제는 알킬화제, 예컨대 플래티늄-기반 화학요법제, 예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴이다. 일부 구체예에서, 부가제는 표적화제, 예컨대 키나제 억제제, 예를 들어 소라페닙 또는 엘로티닙이다. 일부 구체예에서, 부가제는 표적화제, 예컨대 다른 항체, 예를 들어 단일클론 항체(예를 들어, 베바시주맵), 이중특이적 항체, 또는 다중특이적 항체이다. 일부 구체예에서, 부가제는 프로테오솜 억제제, 예컨대 볼테조밋 또는 카르필조밋이다. 일부 구체예에서, 부가제는 면역 조절제, 예컨대 레놀리도민드 또는 IL-2이다. 일부 구체예에서, 부가제는 방사선이다. 일부 구체예에서, 부가제는 당업자에 의해 치료 기준으로 여겨진다. 일부 구체예에서, 부가제는 당업자에게 잘 알려진 화학요법제이다.

[0289] 일부 구체예에서, 부가제는 항체, 다른 접합된 항체, 다른 활성화가능한 항체 및/또는 다른 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서 부가제는 제1의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체와 동일한 표적에 대한 항체, 다른 접합된 항체, 다른 활성화가능한 항체 및/또는 다른 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서 부가제는 제1의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 표적과 상이한 항체, 다른 접합된 항체, 다른 활성화가능한 항체 및/또는 다른 접합된 활성화가능한 항체이다.

[0290] 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 동시에 투여된다. 예를 들어, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)은 단일 조성물로 작용제화되거나 또는 2 이상의 개별 조성물로 투여된다. 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 부가제(들)는 순차적으로 투여되거나, 또는 항체 및/또는 접합

된 항체 및 부가제는 치료 계획 동안 상이한 시점에 투여된다. 예를 들어, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 전에 투여되거나, 항체 및/또는 접합된 항체는 부가제의 투여 이후에 투여되거나, 또는 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 교대식으로 투여된다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체 및/또는 접합된 항체 및 부가제는 단일 용량 또는 다수 용량이다.

[0291] 일부 구체예에서, CM은 AB에 MM의 커플링이 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 능력을 감소시키도록, 차폐 모이어티(MM)에 커플링된 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 활성화가능한 항체에 연결되거나 또는 아니면 부착된다. 일부 구체예에서, MM은 CM을 통해 커플링된다. 예시적인 표적은 제한없이 표 1에 나타난 표적에 제한되지 않는다. 예시적인 AB는 제한없이, 표 2에 나타난 표적에 제한되지 않는다. 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체는 순환계에서 안정하고, 정상, 예를 들어 건강한 조직 또는 치료 및/또는 진단의 표적이 아닌 다른 조직은 아닌 요법 및/또는 진단을 의도하는 부위에서 활성화되며, 활성화된 경우, 상응하는, 미개질된 항체와 적어도 비슷하게 표적에 대한 결합을 나타낸다.

[0292] 본원은 또한 다양한 진단 및/또는 예방 지표에서 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 사용하기 위한 방법 및 키트를 제공한다.

[0293] 일부 구체예에서, 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 검출하기 위한 방법 및 키트를 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단된 비활성화 상태인 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고, (a) 여기서 MM은 표적과 AB의 결합을 억제하는 펩티드이며, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니고, (b) 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적과 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서 MM은 표적과 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 샘플에 부재함을 의미하는 것인 단계에 의한다.

[0294] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0295] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 영상화제는 방사성 동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 방사성 동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 또는 β -갈락토시다제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 형광발광성 표지는 노란색 형광발광성 단백질(YFP), 청록색 형광발광성 단백질(CFP), 녹색 형광발광성 단백질(GFP), 개질된 적색 형광발광성 단백질(mRFP), 적색 형광발광성 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로피움 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 리간드-기반 표지는 바이오 틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

[0296] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 피험체는 인간이다. 일부 구체예에서, 피험체는 인간이외의 포유동물, 예컨대 인간이외의 영장류, 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물이다. 일부 구체예에서, 피험체는 설치류이다.

[0297] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 인시츄 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체의 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예

서, 상기 방법은 시험관내 방법이다.

[0298] 본원은 또한 피험체 또는 샘플 중 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 생물학적 샘플을 CM의 절단 후 방출되거나 또는 활성화되는 검출가능한 표지 및 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 프로브와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정하는 단계에 의한다. 이러한 방출 또는 활성화가 표지의 검출을 증가시키는 경우(예를 들어, 검출가능한 신호를 자극), 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 검출가능한 수준으로 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않아서, CM의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미한다. 이러한 방출 또는 활성화가 표지의 검출을 감소시키는 경우, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플 중에 검출가능한 수준으로 절단제가 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않아서, CM의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미한다.

[0299] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, CM을 포함하는 프로브는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 영상화제는 방사성 동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 방사성 동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 효소는 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 또는 β -갈락토시다제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 형광발광성 표지는 노란색 형광발광성 단백질(YFP), 청록색 형광발광성 단백질(CFP), 녹색 형광발광성 단백질(GFP), 개질된 적색 형광발광성 단백질(mRFP), 적색 형광발광성 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로피움 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리딘 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 표지는 Alexa Fluor® 표지, 예컨대 Alex Fluor® 680 또는 Alexa Fluor® 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.

[0300] 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 인시츄 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체의 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 시험관내 방법이다.

[0301] 상기 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여하는 치료 이후에, 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 아니면 세련하는데 사용된다. 예를 들어, 이들 방법에서 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 마르립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제 및 표적 둘 모두에서 양성으로 검사된 환자는 이러한 CM을 포함하는 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 후보자로 식별되고, 이어서 환자는 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제, 즉 마르립타제 및/또는 uPA 및 표적 둘 모두 또는 이들 중 하나에 대해 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지, 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 이어서 환자는 환자가 양성으로 검사된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 항체의 치료 유효량을 투여받는다.

[0302] 본원은 또한 본원에 제시한 마르립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에서 제시한 uPA-절단성 기질 서열 중 1 이상을 포함하는 폴리펩티드 및 다른 거대 분자를 제공한다. 비제한적인 예로서, 본원에 제시된 마르립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 프로드러그 조성물 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 일부 구체예에서, 폴리펩티드는 약물, 예컨대 소형 분자에 연결된 CM을 포함한다. 약물의 예는 당분야에 공지이다. 이들 본원에 제시된 마르립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 또한 프로브 및 다른 검출제 및 이의 사용 방법에서 유용하다. 예를 들어, 본원에 제시된 마르립타제-절단성 기질 서열 및/또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열은 검출제, 예컨대 영상화제 및/또는 다른 진단제를 생성하도록 형광제 및 다른 소광제와 함께 사용될 수 있다. 당업자들은 본원에 제시된 마르립타제-절단성 기질 서열 및/

또는 본원에 제시된 uPA-절단성 기질 서열이 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단될 수 있는 기질을 사용하는 당분야의 임의의 조성물 및/또는 방법에서 유용함을 이해하게 될 것이다.

[0303] 일부 구체예에서, 본원의 마트립타제 및/또는 uPA 기질은 (i) CM의 아미노(N) 말단에 위치하는, 즉 CM 보다 큰 분자의 N-말단에 더 가깝게 존재하는 거대 분자 내 위치에 위치하는 적어도 하나의 모이어티(M_N); (ii) CM의 카르복실(C) 말단에 위치하는, 즉 CM 보다 거대 분자의 C-말단에 더 가깝게 존재하는 거대 분자 내 위치에 위치하는, 적어도 하나의 모이어티(M_C); 및 (iii) 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 부가적인 모이어티(M)를 포함하는 거대 분자, 예를 들어 단리된 폴리펩티드에서 사용된다. 일부 구체예에서, 거대 분자는 적어도 하나의 M_N 및 적어도 하나의 M_C 를 포함한다.

[0304] 비제한적인 예로서, 본원의 거대 분자에서 사용하기 적합한 M_N 은 차폐 모이어티, 항체, 단백질, 치료제, 항신생물제, 독성제, 약물, 검출가능한 모이어티, 진단제, 친화성 태그, 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다.

[0305] 비제한적인 예로서, 본원의 거대 분자에 사용하기 위한 적합한 M_C 는 차폐 모이어티, 항체, 단백질, 치료제, 항신생물제, 독성제, 약물, 검출가능한 모이어티, 진단제, 친화성 태그, 및 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다.

[0306] 본원에 따른 약학 조성물은 본원의 항체 및 담체를 포함한다. 이들 약학 조성물은 키트, 예컨대 예를 들어 진단 키트에 포함될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0307] 도 1은 마트립타제-1에 의한 풀(pool) SMP30의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 2는 마트립타제-1에 의한 풀 SMP17의 절단 및 tPA에 의한 절단에 대한 내성을 도시한 일련의 그래프이다.

도 3은 마트립타제-1에 의한 기질 서열 VAGRSMRP(서열번호 251)의 절단을 도시한 일련의 그래프이다.

도 4a 및 4b는 본원에서 제공하는 실시예들에서 사용된 펩티드 디스플레이 플랫폼에 대한 일련의 개략적인 대표도이다. 도 4a는 "디스플레이 플랫폼 CYTX-DP-XXXXXXX" 또는 "CYTX-DP-XXXXXXX"(서열번호 694)으로 본원에서 언급하는 디스플레이 플랫폼의 서열에 대한 개략적인 대표도이다. 도 4b는 "디스플레이 플랫폼 SP-CYTX-DP-XXXXXXX" 또는 "SP-CYTX-DP-XXXXXXX"(서열번호 695)으로 본원에서 언급하는 디스플레이 플랫폼의 서열에 대한 개략적인 대표도이고, 여기서 SP-CYTX-DP-XXXXXXX는 신호 펩티드가 있는 CYTX-DP-XXXXXXX 플랫폼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0308] 본원은 마트립타제 및 u-플라스미노겐 활성화인자(uPA)에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질인 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 아미노산 서열을 제공한다. 이들 CM은 다양한 치료, 진단 및 예방 지표에서 유용하다.

[0309] 본원은 이들 마트립타제-절단성 기질 및/또는 uPA-절단성 기질 중 1 이상을 포함하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 이들 마트립타제-절단성 기질 및/또는 uPA-절단성 기질은 1 이상의 부가제에 항체를 접합시켜 접합된 항체를 생성시키는 경우에 유용하다. 이들 마트립타제-절단성 기질 및/또는 uPA-절단성 기질은 활성화가능한 항체 구성체에 유용하다.

[0310] 접합된 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 활성화가능한 항체는 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편(AB)을 포함한다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 표적의 예시적인 부류는 반드시 제한하려는 것은 아니나, 세포 표면 수용기 및 분비 결합 단백질(예를 들어, 성장 인자), 가용성 효소, 구조 단백질(예를 들어, 콜라겐, 피브로넥틴) 등을 포함한다. 일부 구체예에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포의 표적, 일반적으로 세포의 단백질 표적에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 갖는다. 일부 구체예에서, 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 세포 흡수를 위해 디자인 되고 세포 내부에서 전환될 수 있다.

[0311] 비제한적인 예로서, 항체 또는 항원-결합 단편 및/또는 활성화가능한 항체의 AB는 표 1에 열거된 임의 표적에 대한 결합 파트너이다.

표 1

표 1: 예시적인 표적

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LIF-R	STEAP1
알파-4 인테그린	CD56	DLK1	히알루로니다아 제	루이스 X	STEAP2
알파-V 인테그린	CD64	DLL4	ICOS	LIGHT	TAG-72
알파 4 베타 1 인테그린	CD70	DPP-4	IFN 알파	LRP4	TAPA1
알파 4 베타 7 인테그린	CD71	DSG1	IFN 베타	LRRC26	TGF 베타
AGR2	CD74	EGFR	IFN 감마	MCSP	TIGIT
항-루이스-Y		EGFRviii	IgE	메소테린	TIM-3
아펠린 J 수용기	CD80	엔도 텔린 B 수용기 (ETBR)	IgE 수용기 (FcεRI)	MRP4	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MUC1	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	뮤신-16 (MUC16, CA-125)	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Na/K ATPase	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	호중구 엘라스타아제	TLR8
C5 보체	CD125	ERBB3	IL2	NGF	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV 의 F 단백질	IL11	니카스트린	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	Notch 수용기	TNF 알파
CA19-9 (루이스 a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 1	TNFR
카본산 엔히드라아제 9	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12R 베타 1	Notch 2	TNFRS12 A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 3	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 4	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	NOV	트랜스페린

[0312]

CD9	CDH6	FGFR4	IL17	OSM-R	트랜스페린 수용기
CD11a	CEACAM5 (CEA)	플레이트 수용기	IL18	OX-40	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	PAR2	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PDGF-AA	uPAR
CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-BB	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGFR 알파	VCAM-1
CD25	콜라겐	GITR	IL29	PDGFR 베타	VEGF
CD27	크립토	GLUT1	IL-31R	PD-1	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-L1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L2	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	포스파티딜- 세린	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 수용기	IL4R	P1GF	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	PSCA	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	인슐린 수용기	PSMA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 리간드	RAAG12	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAGE	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	SLC44A4	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF	LAG-3	스핀고신 1 포스페이트	WISP-3
CD51	CYR61	hGH			

[0313]

[0314]

비제한적인 예로서, 항체 또는 항원-결합 단편 및/또는 활성화가능한 항체의 AB는 표 2에 열거된 항체이거나 또는 그로부터 유도된다.

표 2

표 2: Ab에 대한 예시적인 공급원

항체 상품명(항체명)	표적
Avastin™ (베바시주맵)	VEGF
Lucentis™ (라니비주맵)	VEGF
Erbitux™ (세톡시맵)	EGFR
Vectibix™ (파니투무맵)	EGFR
Remicade™ (인플릭시맵)	TNF α
Humira™ (아달리우맵)	TNF α
Tysabri™ (나탈리주맵)	인테그린 $\alpha 4$
Simulect™ (바실릭시맵)	IL2R
Soliris™ (에콜리주맵)	보체 C5
Raptiva™ (에팔리주맵)	CD11a
Bexxar™ (토시투모맵)	CD20

[0315]

Zevalin™ (이브리투모맵 티우세탄)	CD20
Rituxan™ (리톡시맵)	CD20
오크렐리주맵	CD20
Arzerra™ (오파투무맵)	CD20
오비누투주맵	CD20
Zenapax™ (다클리주맵)	CD25
Adcetris™ (브렌톡시맵 베도틴)	CD30
Myelotarg™ (젬투주맵)	CD33
Mylotarg™ (젬투주맵 오조가마이신)	CD33
Campath™ (알렘투주맵)	CD52
ReoPro™ (아비식시맵)	당단백질 수용기 IIb/IIIa
Xolair™ (오말리주맵)	IgE
Herceptin™ (트라스투주맵)	Her2
Kadcyla™ (트라스투주맵 엠탄신)	Her2
Synagis™ (팔리비주맵)	RSV의 F 단백질
(이필리우맵)	CTLA-4
(트레멜리우맵)	CTLA-4
Hu5c8	CD40L
(퍼투주맵)	Her2-neu
(엘루막소맵)	CD3/Her2-neu
Orencia™ (아바타셉트)	CTLA-4
(타네주맵)	NGF
(바시톡시맵)	포스파티딜세린
(잘루투무맵)	EGFR
(마파투무맵)	EGFR
(마투주맵)	EGFR
(니모투주맵)	EGFR
ICR62	EGFR
mAb 528	EGFR
CH806	EGFR
MDX-447	EGFR/CD64
(에드레콜로맵)	EpCAM
RAV12	RAAG12
huJ591	PSMA
Enbrel™ (에타너셉트)	TNF-R
Amevive™ (알레파셉트)	1-92-LFA-3
Antril™, Kineret™ (안킨라)	IL-1Ra
GC1008	TGF베타
	Notch, e.g., Notch 1
	Jagged 1 또는 Jagged 2
(아데카투무맵)	EpCAM
(피기투무맵)	IGF1R
(토실리주맵)	IL-6 수용기
Stelara™ (우스테키누맵)	IL-12/IL-23
Prolia™ (데노주맵)	RANKL

[0316]

[0317]

본원의 예시적인 집합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, 인터루킨 6 수용기(IL-6R)에 결합하고 인터루킨-6 수용기(IL-6R)에 결합하는, "Av1" 항체라고 본원에서 지칭하는 항체이거나 또는 그로부터 유래된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. Av1 중쇄 및 Av1 경쇄에 대한 아미노산 서열은 각각 하기에 서열번호 54 및 서열번호 55로 나타내었다.

Av1 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVSRPSQTLSTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGITTYN
PSLKSRVTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGS LVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSK
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 447)

Av1 항체 경쇄 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSR
FSGSGSGTDFTFTISSQLPEDIATYYCQQGNTLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 448)

[0318]

[0319]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, 인터루킨 6 수용기(IL-6R)에 결합하고, Av1 항체이거나 또는 그로부터 유래된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체 및 차폐 모이어티를 포함한다. 본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 AV1 경쇄의 N-말단에 부착된 아미노산 서열을 포함한다. 이들 N-말단 아미노산 서열은 예를 들어, YGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 449); QGDFDIPFAHWVPIT(서열번호 450); MGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 451); QGQSGQYGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 452); QGQSGQGDFDIPFAHWVPIT(서열번호 453); 또는 QGQSGQMGVPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 454)을 포함한다. 이러한 아미노산 서열이 AV1 중쇄의 N-말단 또는 AV1 중쇄 또는 경쇄의 C-말단에 부착될 수 있음을 또한 이해한다.

[0320]

본원의 예시적인 활성화가능한 항체는 예를 들어 상피 성장 인자 수용기(EGFR)에 결합하고, 각각이 EGFR에 결합하는, 본원에서 "c225v5" 항체라고 하는 항체, 본원에서 "c225v4" 항체라고 하는 항체, 및 본원에서 "c225v6" 항체라고 하는 항체로 이루어진 군에서 선택된 항체이거나 또는 그로부터 유래된 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. c225v5 항체, c225v4 항체, 및 c225v6 항체는 본원에서 "c225 경쇄"라고 하는 경쇄 서열과 동일한 경쇄 서열을 공유한다. 225v5 중쇄, c225v4 항체, c225v6 항체, 및 c225 경쇄의 아미노산 서열을 하기에 도시한다.

C225v5 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYN
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 455)

C225v4 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYN
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQNDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 456)

C225v6 항체 중쇄 아미노산 서열:

QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYN
PFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTVTSAAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 457)

C225 항체 경쇄 아미노산 서열:

QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSR
FSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (서열번호 458)

본원의 예시적인 활성화가능한 항체는 예를 들어, EGFR에 결합하고, c225v5 항체이거나 또는 이로부터 유래된 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 차폐 모이어티, 제1 연결 펩티드, 절단성 모이어티, 및 제2 연결 펩티드를 포함하는 항체를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 중쇄 및/또는 경쇄는 신호 펩티드를 포함한다. 신호 펩티드가 없는 c225v5에 대한 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열을 상기에 서열번호 455(신호 펩티드 없는 중쇄) 및 서열번호 458(신호 펩티드 없는 경쇄)로 나타내었다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항-EGFR 항체는 서열번호 455, 서열번호 458로 나타낸 아미노산 및/또는 하기에 도시한 핵산 및 아미노산 서열의 조합을 포함한다:

C225v5 항체 중쇄 핵산 서열(신호 펩티드 있음):

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTACGAATTGCG
AGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTAC
CTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCAATTGGGTGCGCCAGAGCCCG
GGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCC
CGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTAAAT

GAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTAT
GATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCA
AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGCTGCTGGAACCTAGGC
GCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT
TCCCCCAAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT
GGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA
GCGTCTCTACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCC
TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG
GCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGCTCCTTCTCTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
TAAATGA (서열번호 684)

미줄: 신호 펩티드

C225v5 항체 중쇄 아미노산 서열(신호 펩티드 있음):

MYRMQLLSICIALSLALVTNSQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSP
GKGLEWLGVWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTY
DYEFAYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK* (서열번호 685)

미줄: 신호 펩티드

3954-2787-c225 경쇄 핵산 서열(신호 펩티드 있음):

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACGAATTCGC
AAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCATACGTCATGTA
CGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTACCTCCACCTCCGGCCGTTCC
GCGAACC CGCGTGGTGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATT
TGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCAGCCAGAGCATTGGCAC
CAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGCG
AGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAA
CAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAACTGGAAGTGAACGTTACGGTGGCTGCA
CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG
TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC
CCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTAC
AGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT
GCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG
TTAG (서열번호 686)

밑줄: 신호 펩티드

3954-2787-c225 경쇄 아미노산 서열 (신호 펩티드 있음):

MYRMQLLSICIALSLALVTNSQQGSGQCISPRGCPDGPYVMYGS SGGSGSGSGSGTSTSGRS
ANPRGGSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSVFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYA
SEISIGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAA
PSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY
SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (서열번호 687)

밑줄: 신호 펩티드

3954-2787-c225 경쇄 핵산 서열(신호 펩티드 없음):

CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGGCCATACGTCATGT
ACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTACCTCCACCTCCGGCCGTTT
CGCGAACC CGCGTGGTGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATT
CTGAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCAGCCAGAGCATTGGCA
CCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATATGC
GAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT

[0326]

ACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACA
 ACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTAAACGTACGGTGGCTGC
 ACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTT
 GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACG
 CCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA
 CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC
 TCGGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
 GTTAG (서열번호 688)

3954-2787-c225 경쇄 아미노산 서열 (신호 펩티드 없음):

QGQSGQCISPRGCPDGPYVMYGSSGGSGSGSGTSTSGRSANPRGGSSGTQILLTQSPVI
 LSVSPGERVSVFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
 TLSINSVESEDIADYYCQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASV
 VCLLNNFYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYA
 CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (서열번호 689)

[0327]

[0328]

본원의 예시적인 접합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 예를 들어, Jagged 표적, 예를 들어 Jagged-1, Jagged-2 및/또는 Jagged-1과 Jagged-2 둘 모두에 결합하고, 하기 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열이거나, 또는 이로부터 유래된 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역의 조합을 포함하는 항체를 포함한다.

가변 경쇄 아미노 서열 Lc4

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
 FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 459)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSNVRQAPGKGLEWVSSIEQMGTYYA
 DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSS
 (서열번호 460)

[0329]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc5

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 461)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc5

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYIA
DSVKGRFTISRDN SKNTILYQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPYHGFQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 462)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc7

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 463)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc7

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYIA
DSVKGRFTISRDN SKNTILYQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 464)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc8

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 465)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc8

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYIA
DSVKGRFTISRDN SKNTILYQMNSLRAEDTAVYYCAKHIGRTNPFQFDYWGQGTLVTVSS
(서열번호 466)

[0330]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc13

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 467)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc13

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 468)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc16

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 469)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc16

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPYYGQFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 470)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc19

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 471)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc19

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 472)

[0331]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 473)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc21

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 474)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc24

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 475)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc24

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 476)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc26

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 477)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc26

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 478)

[0332]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 479)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc27

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFYGQFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 480)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc28

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 481)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc28

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFYGQFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 482)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 483)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc30

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTLYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYAKSAAAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 484)

[0333]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc31

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 485)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc31

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 486)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc32

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 487)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc32

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 488)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 489)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc37

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPPHNGQFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 490)

[0334]

가변 경쇄 아미노 서열 Lc39

DIQMTQSPSSLSASVGDRTIITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 491)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc39

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTEYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFQYWGQGTLLTVSS
(서열번호 492)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc40

DIQMTQSPSSLSASVGDRTIITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 493)

중쇄 아미노 서열 Hc40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFFGQFDYWGQGTLLTVSS
(서열번호 494)

가변 경쇄 아미노 서열 Lc47

DIQMTQSPSSLSASVGDRTIITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTIISSLPEDFATYYCQSVVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 495)

가변 중쇄 아미노 서열 Hc47

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTEYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFQYWGQGTLLTVSS
(서열번호 496)

[0335]

가변 4B2 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTLDAPPQFGQGTKVEIKR (서열번호 497)

가변 4B2 중쇄

EVQLLESGGGLVQPFGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEQMGWQTYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 498)

가변 4D11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKR (서열번호 499)

가변 4D11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPFGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 500)

가변 4E7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQLVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 501)

가변 4E7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPFGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEEMGWQTKYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGTILVTVSS
(서열번호 502)

[0336]

가변 4E11 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQALDAPLMFGQGTKVEIKR (서열번호 503)

가변 4E11 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIEPMGQLTEYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 504)

가변 6B7 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 505)

가변 6B7 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 506)

가변 6F8 경쇄

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQALVAPLTFGQGTKVEIKR (서열번호 507)

가변 6F8 중쇄

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDEMGWQTYYA
DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSAAAFDYWGQGLTVTVSS
(서열번호 508)

[0337]

[0338]

본원의 예시적인 집합된 항체 및/또는 활성화가능한 항체는 Jagged 표적, 예를 들어 Jagged-1, Jagged-2 및/또는 Jagged-1과 Jagged-2 둘 모두에 결합하고, 하기 중쇄 및 경쇄 서열이거나, 또는 이로부터 유래된 중쇄 영역 및 경쇄 영역의 조합을 포함하는 항체를 포함한다.

4D11 경쇄 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 509)

4D11 중쇄 서열:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYIA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSSAST
KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 510)

4D11v2 중쇄 서열

EVHLLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIDPEGRQTYIA
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADTAVYYCAKDIGGRSAFDYWGQGTILVTVSSAST
KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열번호 511)

4D11v2 경쇄 서열

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTVVAPPLFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSK
ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 512)

[0339]

[0340]

본원에서 제공하는 활성화가능한 항체는 표적, 예를 들어 인간 표적에 특이적으로 결합하는 적어도 항체 또는 이의 항체 단편(집합적으로 본원 전반에서 AB라고 함)을 포함하고, 여기서 AB는 차폐 모이어티(MM)에 의해 개질된다.

[0341]

일부 구체예에서, 차폐 모이어티는 특이적 항체 또는 항체 단편과 사용을 위해 선택된다. 예를 들면, EGFR에 결합하는 항체와 사용하기에 적합한 차폐 모이어티는 서열 CISPRG(서열번호 513)을 포함하는 MM을 포함한다. 비제한적인 예로서, MM은 서열 예컨대 CISPRG(서열번호 690) CISPRGCG(서열번호 514); CISPRGCPDGPVVMY(서열번호 515); CISPRGCPDGPVYM(서열번호 516), CISPRGCEPGTYVPT(서열번호 517) 및 CISPRGCPGIWHPP(서열번호 518)을 포함할 수 있다. 다른 적합한 차폐 모이어티는 PCT 공개 특허 출원 WO 2010/081173에 개시된 임의의 EGFR-특이적 차폐, 예컨대, 비제한적인 예로서, GSHCLIPINMGAPSC(서열번호 519); CISPRGCGSSASQSGQSHCLIPINMGAPSC(서열번호 520); CNHHYFYTCGCISPRGCPG(서열번호 521); ADHVFWGSGYGCISPRGCPG(서열번호 522); CHHVYWGHCISPRGCPG(서열번호 523); CPHFTTSCGCISPRGCPG(서열번호 524); CNHHYHYCGCISPRGCPG(서열번호 525); CPHVSFGSCGCISPRGCPG(서열번호 526); CPYYTSLYCGCISPRGCPG(서열번호 527); CNHVYFGTCGCISPRGCPG(서열번호 528); CNHFTLTTCGCISPRGCPG(서열번호 529); CHHFTLTTCGCISPRGCPG(서열번호 530); YNPCATPMCCISPRGCPG(서열번호 531); CNHHYFYTCGCISPRGCG(서열번호 532); CNHHYHYCGCISPRGCG(서열번호 533); CNHVYFGTCGCISPRGCG(서열번호 534); CHHVYWGHCISPRGCG(서열번호 535); CPHFTTSCGCISPRGCG(서열번호 536); CNHFTLTTCGCISPRGCG(서열번호 537); CHHFTLTTCGCISPRGCG(서열번호 538); CPYYTSLYCGCISPRGCG(서열번호 539); CPHVSFGSCGCISPRGCG(서열번호 540); ADHVFWGSGYGCISPRGCG(서열번호 541); YNPCATPMCCISPRGCG(서열번호 542); CHHVYWGHCISPRGCG(서열번호 543);

C(N/P)H(H/V/F)(Y/T)(F/W/T/L)(Y/G/T/S)(T/S/Y/H)CGCISPRGCG(서열번호 544); CISPRGCGQPIPSVK(서열번호 545); CISPRGCTQPYHVSRL(서열번호 546); 및/또는 CISPRGCNAVSLGS(서열번호 547)을 포함한다.

[0342]

Jagged 표적, 예를 들어 Jagged 1 및/또는 Jagged 2에 결합하는 항체와 사용하기 위해 적합한 차폐 모이어티는 비제한적인 예로서, 서열 예컨대 QGQSGQCNIWLVGDCRGWQG(서열번호 691); QGQSGQGQQWCNIWINGGDCRGWNG(서열번호 548); PWCMQRQDFLRCPQP(서열번호 549); QLGLPAYMCTFECLR(서열번호 550); CNLWVSGGDCGGLQG(서열번호 551); SCSLWTSGLPHSP(서열번호 552); YCLQLPHYMQAMCGR(서열번호 553); CFLYSCTDVSYWNNT(서열번호 554); PWCMQRQDYLRCPQP(서열번호 555); CNLWISGGDCRGLAG(서열번호 556); CNLWVSGGDCRGVQG(서열번호 557); CNLWVSGGDCRGLRG(서열번호 558); CNLWISGGDCRGLPG(서열번호 559); CNLWVSGGDCRDAPW(서열번호 560); CNLWVSGGDCRDLG(서열번호 561); CNLWVSGGDCRGLQG(서열번호 562); CNLWLHGGDCRGWQG(서열번호 563); CNIWLVGDCRGWQG(서열번호 564); CTTWFCGGDCGVMRG(서열번호 565); CNIWGPSVDCGALLG(서열번호 566); CNIWVNGGDCRSFEG(서열번호 567); YCLNLPRYMQDMCWA(서열번호 568); YCLALPHYMQADCAR(서열번호 569); CFLYSCGDVSYWGS(서열번호 570); CYLYSCTDSAFWNNR(서열번호 571); CYLYSCNDVSYWNT(서열번호 572); CFLYSCTDVSYW(서열번호 573); CFLYSCTDVAYWNSA(서열번호 574); CFLYSCTDVSYWGT(서열번호 575); CFLYSCTDVSYWNS(서열번호 576); CFLYSCTDVAYWNNT(서열번호 577); CFLYSCGDVSYWGNPLS(서열번호 578); CFLYSCTDVAYWSL(서열번호 579); CYLYSCTDGSYWNNT(서열번호 580); CFLYSCSDVSYWNI(서열번호 581); CFLYSCTDVAYW(서열번호 582); CFLYSCTDVSYWST(서열번호 583); CFLYSCTDVAYWGT(서열번호 584); GCNIWLNGGDCRGWVDPLQG(서열번호 585); GCNIWLVGDCRGWIGDTNG(서열번호 586); GCNIWLVGDCRGWIEDSNG(서열번호 587); GCNIWANGGDCRGWIDNIDG(서열번호 588); GCNIWLVGDCRGWLGEAVG(서열번호 589); GCNIWLVGDCRGWLEEAVG(서열번호 590); GGPALCNIWLNGGDCRGWSG(서열번호 591); GAPVFCNIWLNGGDCRGWMG(서열번호 592); GQQQWCNIWINGGDCRGWNG(서열번호 593); GKSEFCNIWLNGGDCRGWIG(서열번호 594); GTPGGCNIWANGGDCRGWEG(서열번호 595); GASQYCNLWINGGDCRGWRG(서열번호 596); GCNIWLVGDCRPWVEGG(서열번호 597); GCNIWAVGGDCRPVFDGG(서열번호 598); GCNIWLNGGDCRAWDTG(서열번호 599); GCNIWIVGGDCRPFINDG(서열번호 600); GCNIWLNGGDCRPVFFGG(서열번호 601); GCNIWLSSGDCRMFMNEG(서열번호 602); GCNIWVNGGDCRSFVYSG(서열번호 603); GCNIWLNGGDCRGWEASG(서열번호 604); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 605); GCNIWLNGGDCRTFVASG(서열번호 606); GCNIWAHGGDCRGFIEPG(서열번호 607); GFLENCNIWLNGGDCRTG(서열번호 608); GIYENCNIWLNGGDCRMG(서열번호 609); 및/또는 GIPDNCNIWINGGDCRYG(서열번호 610)을 포함하는 차폐 모이어티를 포함한다.

[0343]

인터루킨 6 표적, 예를 들어, 인터루킨 6 수용기(IL-6R)에 결합하는 항체와 사용하는데 적합한 차폐 모이어티는, 비제한적인 예로서, 서열 예컨대 QGQSGQYGCSSWNYVHIFMDC(서열번호 611); QGQSGQGFIDIPFAHWVPIT(서열번호 612); QGQSGQMGPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 613); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 614); PGAFDIPFAHWVPNT(서열번호 615); ESSCVWNYVHIYMD(서열번호 616); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 617); YRTCSWNYVGIFLDC(서열번호 618); YGSCSWNYVHIFMDC(서열번호 619); YGSCSWNYVHIFLDC(서열번호 620); YGSCNWNYSIFLDC(서열번호 621); YTSCNWNYSIFMDC(서열번호 622); YPGCKWNYDRIFLDC(서열번호 623); WRSCNWNYSIFLDC(서열번호 624); WSNCHWNYVHIFLDC(서열번호 625); DRSCNWNYSIFLDC(서열번호 626); SGSCWNYVHIFLDC(서열번호 627); SRSCIWNYAHIFLDC(서열번호 628); SMCYWQYERIFLDC(서열번호 629); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 630); SGSCWNYVHIFLDC(서열번호 631); YKSCHWNYVHIFLDC(서열번호 632); YGSCTWNYVHIFMEC(서열번호 633); FSSCNWNYVHIFLDC(서열번호 634); WRSCNWNYSIFLDC(서열번호 635); YGSCQWNYVHIFLDC(서열번호 636); YRSCNWNYSIFLDC(서열번호 637); NMSCHWNYVHIFLDC(서열번호 638); FGPCTWNYARISWDC(서열번호 639); XXsCXWXYvHfXDC(서열번호 640); MGPAGCVWNYAHIFMDC(서열번호 641); RDTGGQCRWDYVHIFMDC(서열번호 642); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 643); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 644); DGGPAGCSWNYVHIFMEC(서열번호 645); AVGPAGCWNYVHIFMEC(서열번호 646); CTWNYVHIFMDCGEGEGP(서열번호 647); GGVPEGCTWNYAHIFMEC(서열번호 648); AEPAGCWNYVHIFMEC(서열번호 649); AGVPAGCTWNYVHIFMEC(서열번호 650); SGASGCKWNYVHIFMDC(서열번호 651); TPGCRWNYVHIFMECEAL(서열번호 652); VGVPNGCVWNYAHIFMEC(서열번호 653); PGAFDIPFAHWVPNT(서열번호 654); RGACDIPFAHWIPNT(서열번호 655); QGDFDIPFAHWVPIT(서열번호 656); XGafDIPFAHWvPnT(서열번호 657); RGDGNDSDIPFAHWVPRT(서열번호 658); SGVGRDRDIPFAHWVPRT(서열번호 659); WAGGNDSDIPFAHWIPNT(서열번호 660); WGDGMDVDIPFAHWVPRT(서열번호 661); AGSGNDSDIPFAHWVPRT(서열번호 662); ESRSGYADIPFAHWVPRT(서열번호 663); 및/또는 RECGRCGDIPFAHWVPRT(서열번호 664)을 포함하는 차폐 모이어티를 포함한다.

[0344]

AB가 MM으로 개질되고 표적이 존재하는 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM으로 개질되지 않은 AB의 특이적 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다.

- [0345] 표적에 대한 MM으로 개질된 AB의 K_d 는 MM으로 개질되지 않은 AB의 K_d 또는 표적에 대한 부모 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이상 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 크다. 반대로, 표적에 대한 MM으로 개질된 AB의 결합 친화성은 표적에 대한 MM으로 개질되지 않은 AB의 결합 친화성 또는 부모 AB의 결합 친화성 보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 낮다.
- [0346] AB에 대한 MM의 해리 상수(K_d)는 대체로 표적에 대한 AB의 K_d 보다 크다. AB에 대한 MM의 K_d 는 표적에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 100,000, 1,000,000 또는 심지어 10,000,000배 크다. 반대로, AB에 대한 MM이 결합 친화성은 대체로 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 낮다. AB에 대한 MM의 결합 친화성은 표적에 대한 AB의 결합 친화성보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 100,000, 1,000,000 또는 심지어 10,000,000배 낮다.
- [0347] AB가 MM으로 개질되고 표적이 존재하는 경우에 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM으로 개질되지 않은 AB의 특이적 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. MM으로 개질되지 않은 AB의 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합과 비교하여 MM으로 개질시 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 검정법으로 측정시 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 심지어 100% 만큼 감소한다.
- [0348] MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제한다. MM은 AB의 항원 결합 도메인에 결합하고 표적에 대한 AB의 결합을 억제한다. MM은 표적에 대한 AB의 결합을 입체적으로 억제한다. MM은 그 표적에 대한 AB의 결합을 알로스테릭하게 억제한다. 이들 구체예에서, AB가 MM으로 개질되거나 또는 그에 커플링되고 표적이 존재하는 경우, MM으로 개질되지 않은 AB, 부모 AB, 또는 MM에 커플링 되지 않은 AB의 표적에 대한 결합과 비교하여 생체내 또는 시험관내 검정법으로 측정시 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 표적에 대한 AB의 결합이 없거나 또는 실질적으로 결합이 없거나, 또는 표적에 대한 AB의 결합이 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 또는 50%를 넘지 않는다.
- [0349] AB가 MM에 커플링되거나 또는 MM에 의해 개질된 경우, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 '차폐'하거나 또는 감소시키거나 또는 아니면 억제한다. AB가 MM에 커플링되거나 또는 MM에 의해 개질시, 이러한 커플링 또는 개질은 그 표적에 특이적으로 결합하는 AB의 능력을 감소시키거나 또는 억제하는 구조적 변화에 영향을 미친다.
- [0350] MM에 커플링되거나 또는 MM으로 개질된 AB는 다음의 식으로 나타낼 수 있다(아미노(N) 말단 영역에서 카르복실(C) 말단 영역의 순서로):
- [0351] (MM)-(AB)
- [0352] (AB)-(MM)
- [0353] (MM)-L-(AB)
- [0354] (AB)-L-(MM)
- [0355] 상기 식에서 MM은 차폐 모이어티이고, AB은 항체 또는 이의 항체 단편이고, L은 링커이다. 많은 구체예들에서, 탄력성을 제공하기 위해 조성에 1 이상의 링커, 예를 들어 탄성 링커를 삽입하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0356] 일정 구체예에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너

와 상동성을 전혀 함유하지 않거나 또는 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않게 유사하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않게 유사하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 20%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10%를 넘지 않게 동일하다.

[0357] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 MM으로 개질되고 또한 1 이상의 절단성 모이어티(CM)를 포함하는 AB를 포함한다. 이러한 활성화가능한 항체는 AB의 표적에 대해 활성화가능/전환가능 결합을 나타낸다. 활성화가능한 항체는 대체로 차폐 모이어티(MM)에 의해 개질되거나 또는 그에 커플링된 항체 또는 항체 단편(AB) 및 개질성 또는 절단성 모이어티(CM)를 포함한다. 일부 구체예에서, CM은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 아미노산 서열을 함유한다.

[0358] 활성화가능한 항체의 성분은 MM 및 CM이 절단(또는 비교적 활성화)된 상태이고 표적이 존재하는 경우, AB가 표적에 결합하는 한편 표적 존재 하에서 미절단(또는 비교적 불활성화)된 상태인 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합이 감소되거나 또는 억제되도록 위치되게 배열된다. 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM에 의한 그 표적에 특이적으로 결합하는 AB의 억제 또는 차폐로 인해 감소될 수 있다.

[0359] 표적에 대한 MM 및 CM으로 개질된 AB의 K_d 는 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB 또는 부모 AB의 표적에 대한 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이하, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 크다. 반대로, 표적에 대한 MM 및 CM으로 개질된 AB의 결합 친화성은 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB 또는 부모 AB의 표적에 대한 결합 친화성보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 낮다.

[0360] AB가 MM 및 CM으로 개질되고 표적이 존재하지만 개질제(예를 들면, 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제)는 존재하지 않는 경우, 그 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 MM 및 CM으로 개질되지 않은 AB 또는 부모 AB의 표적에 대한 특이적 결합에 비해 감소되거나 또는 억제된다. 표적에 대한 부모 AB의 결합 또는 MM 및 CM으로 개질된 AB의 결합과 비교시, MM 및 CM으로 개질된 경우 표적에 결합하는 AB의 능력은 생체내 또는 시험관내 검정법으로 측정시 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 및 심지어 100% 감소된다.

[0361] 본원에서 사용하는 용어 절단된 상태는 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 의한 CM의 개질 후 활성화가능한 항체의 상태를 의미한다. 본원에서 사용하는 용어 미절단된 상태는 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의한 CM의 절단이 없는 활성화가능한 항체의 상태를 의미한다. 위에서 설명한 바와 같이, 본원에서 용어 "활성화가능한 항체"는 그 미절단된(천연) 상태를 비롯하여 그 절단된 상태의 활성화가능한 항체를 언급하고자 사용된다. 일부 구체예에서, 절단된 활성화가능한 항체는 프로테아제에 의한 CM의 절단으로 인해 MM이 결여되어, 적어도 MM의 방출을 일으킬 수 있음을 당업자는 이해한다(예를 들어, MM이 공유 결합(예를 들어, 시스테인 잔기 간 디설피드 결합)에 의해 활성화가능한 항체에 연결되지 않은 경우).

[0362] 활성화가능한 또는 전환가능한 활성화가능한 항체가 억제, 차폐 또는 미절단된 상태(즉, 제1 입체형태)인 경우 표적에 대해 제1 수준의 결합을 나타내고, 미억제, 미차폐 및/또는 절단된 상태(즉, 제2 입체형태)에서 표적에 대해 제2 수준의 결합을 나타내며, 이때 표적 결합의 제2 수준은 결합의 제1 수준보다 크다. 대체로, 활성화가능한 항체의 AB에 대한 표적의 접근은 CM을 절단할 수 있는 절단제, 즉 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제의 존재 시가 이러한 절단제 부재 시보다 크다. 따라서, 활성화가능한 항체가 미절단된 상태인 경우, AB는

표적 결합이 억제되고 표적 결합이 차폐되며(즉, 제1 입체형태가 AB를 표적에 결합할 수 없게함), 절단된 상태에서 AB는 표적 결합을 억제하지 않거나 또는 차폐하지 않는다.

[0363] 활성화가능한 항체의 CM 및 AB는 AB가 소정 표적에 대한 결합 모이어티를 대표하고, CM이 마르티타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질을 대표하도록 선택된다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 피험체의 치료 부위 또는 진단 부위에서 표적과 공동 국재한다. 본원에서 사용되는 공동 국재는 동일한 부위 또는 비교적 근처에 가깝게 존재하는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 CM을 절단하여 절단 부위 근처에 위치하는 표적에 결합하는 활성화된 항체를 산출한다. 본원에 개시된 활성화가능한 항체는 예를 들면, CM의 부위를 절단할 수 있는 프로테아제, 즉 마르티타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제가 비치료 부위의 조직(예를 들면, 건강한 조직)보다 치료 부위 또는 진단 부위의 표적-함유 조직에서 비교적 높은 수준으로 존재하는 경우 특히 용도를 찾는다. 일부 구체예에서, 본원의 CM은 또한 1 이상의 다른 프로테아제에 의해서 절단된다. 일부 구체예에서, 표적과 공동 국재하고 생체내에서 CM의 절단을 책임지는 1 이상의 다른 프로테아제이다.

[0364] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 AB가 표적에 대한 결합이 차폐되지 않거나 또는 아니면 억제되는 않으면 비치료 부위에서 AB의 결합으로 인해 일어날 수 있는 독성 및/또는 부정적인 부작용을 감소시킨다.

[0365] 대체로, 활성화가능한 항체는 입체형태적으로 제한되는 경우, MM이 AB의 차폐 또는 표적에 대한 AB의 결합 감소를 제공하도록, 관심 AB를 선택하고 활성화가능한 항체의 나머지를 구축하여 디자인될 수 있다.

[0366] 미억제된 입체형태 대비 억제된 입체형태에서 표적 결합에 대한 바람직한 동적 범위의 전환가능한 표현형을 나타내는 활성화가능한 항체가 제공된다. 동적 범위는 대체로 (a) 제1 세트의 상태 하의 변수의 최대 검출 수준 대 (b) 제1 세트의 상태 하에서 변수의 최소 검출 값의 비율을 의미한다. 예를 들면, 활성화가능한 항체에서, 동적 범위는 (a) 활성화가능한 항체의 CM을 절단할 수 있는 마르티타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제 존재하에서 활성화가능한 항체에 대한 표적 단백질 결합의 최대 검출되는 수준 대 (b) 프로테아제 부재하에서 활성화가능한 항체에 대한 표적 단백질 결합의 최소 검출되는 수준의 비율을 의미한다. 활성화가능한 항체의 동적 범위는 활성화가능한 항체 절단제(예를 들어, 표소) 치료의 평형 해리 상수 대 활성화가능한 항체 절단제 치료의 평형 해리 상수의 비율로 산출될 수 있다. 활성화가능한 항체의 동적 범위가 클수록, 활성화가능한 항체의 전환가능한 표현형이 더 양호하다. 비교적 높은 동적 범위 값(예를 들어, 1 초과)을 갖는 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체에 의한 표적 단백질 결합이 활성화가능한 항체의 CM을 절단할 수 있는 절단제(예를 들어, 효소) 존재하에서 절단제 부재시보다 더 큰 정도(예를 들어, 우세하게 일어남)로 일어나도록 보다 바람직하게 전환되는 표현형을 나타낸다.

[0367] 활성화가능한 항체는 다양한 구조적 입체형태로 제공될 수 있다. 활성화가능한 항체에 대한 예시적인 식을 이하에 제공한다. AB, MM 및 CM의 N-말단에서 C-말단 순서가 활성화가능한 항체 내에서 역전될 수 있다는 것을 특히 고려한다. CM 및 MM은 예를 들어, CM이 MM 내에 함유되도록 아미노산 서열이 중첩될 수 있음을 또한 특히 고려한다.

[0368] 예를 들면, 활성화가능한 항체는 다음과 같은 식으로 나타낼 수 있다(아미노(N) 말단 영역에서 카르복실(C) 말단 영역의 순서):

[0369] (MM)-(CM)-(AB)

[0370] (AB)-(CM)-(MM)

[0371] 상기에서 MM은 차폐 모이어티이고, CM은 절단성 모이어티이며, AB는 항체 또는 이의 단편이다. MM 및 CM을 상기 식에서 구별되는 성분으로 표시하였지만, 본원에 개시된 모든 예시적인 구체예(식 포함)에서, 예를 들어 CM이 완전하게 또는 부분적으로 MM 내에 함유되도록 MM과 CM의 아미노산 서열이 중복될 수 있음을 고려함을 특히 주의한다. 또한, 상기 식은 활성화가능한 항체 성분의 N-말단 또는 C-말단에 위치할 수 있는 추가 아미노산 서열을 제공한다.

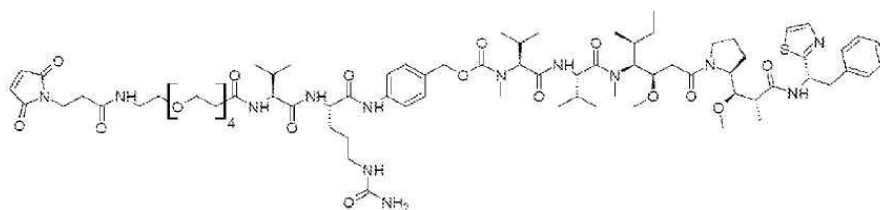
[0372] 일정 구체예에서, MM은 AB의 천연 결합 파트너가 아니다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와의 상동성을 전혀 함유하지 않거나 또는 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않게 유사하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 또는 80%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25%를 넘지 않게 동일하다. 일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 20%를 넘지 않게 동일하다.

일부 구체예에서, MM은 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10%가 넘지 않게 동일하다.

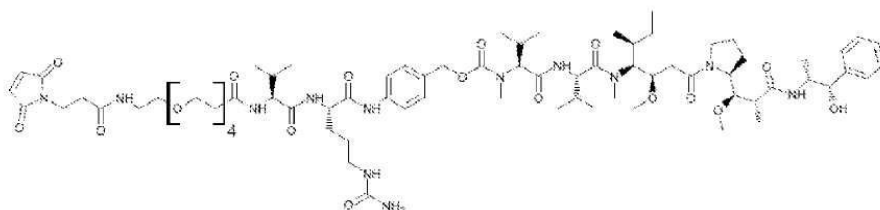
- [0373] 많은 구체예에서, MM-CM 접합부, CM-AB 접합부, 또는 둘 모두 중 1 이상에 탄력성을 제공하도록 활성화가능한 항체 구성체에 1 이상의 링커, 예를 들어 탄성 링커를 삽입하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, AB, MM, 및 /또는 CM는 바람직한 탄력성을 제공하기에 충분한 개수의 잔기(예를 들어, Gly, Ser, Asp, Asn, 특히 Gly 및 Ser, 구체적으로 Gly)를 함유하지 않을 수 있다. 그러므로, 이러한 활성화가능한 항체 구성체의 전환가능한 표현형은 탄성 링커를 제공하도록 1 이상의 아미노산 서열의 도입으로 이득을 얻을 수 있다. 또한, 이하에서 설명하는 바와 같이, 활성화가능한 항체가 입체형태적으로 제한되는 구성체로서 제공되는 경우, 탄성 링커는 미절단된 활성화가능한 항체에서 환형 구조의 형성 및 유지를 촉진하도록 작동적으로 삽입될 수 있다.
- [0374] 예를 들면, 일정 구체예에서, 활성화가능한 항체는 다음의 식 중 하나를 포함한다(이하의 식은 N-말단에서 C-말단 방향 또는 C-말단에서 N-말단 방향의 아미노산 서열을 나타냄):
- [0375] (MM)-L1-(CM)-(AB)
- [0376] (MM)-(CM)-L2-(AB)
- [0377] (MM)-L1-(CM)-L2-(AB)
- [0378] 상기에서 MM, CM, 및 AB는 앞서 정의한 바와 같고, L1 및 L2는 독립적이고 선택적으로 존재하거나 또는 부재하고, 적어도 하나의 탄성 아미노산(예를 들어, Gly)을 포함하는 동일하거나 또는 상이한 탄성 링커이다. 또한, 상기 식은 활성화가능한 항체 성분의 N-말단 또는 C-말단에 위치할 수 있는 추가 아미노산 서열을 제공한다. 예에는 제한없이, 표적화 모이어티(예를 들어, 표적 조직에 존재하는 세포의 수용기용 리간드) 및 혈청 반감기 연장 모이어티(예를 들어, 혈청 단백질, 예컨대 면역글로불린(예를 들어, IgG) 또는 혈청 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HAS))에 결합하는 폴리펩티드)을 포함한다.
- [0379] CM은 약 $0.001\text{--}1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 또는 적어도 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 500, 750, 1000, 1250, 또는 $1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 의 속도로 마트립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 의해 특이적으로 절단된다. 일부 구체예에서, CM은 약 $100,000 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 의 속도로 특이적으로 절단된다. 일부 구체예에서, CM은 약 1×10^2 내지 약 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ (즉, 약 1×10^2 내지 약 $1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$)의 속도로 특이적으로 절단된다.
- [0380] 효소에 의한 특이적 절단을 위해, 효소와 CM을 접촉시킨다. MM 및 CM에 커플링된 AB를 포함하는 활성화가능한 항체가 표적 및 충분한 효소 활성 존재하에 있는 경우, CM이 절단될 수 있다. 충분한 효소 활성은 CM과 접촉하여 절단을 실시하는 효소의 능력을 의미한다. 효소는 다른 세포 인자 또는 이 효소의 단백질 개질때문에 CM의 근처이지만 절단할 수 없음을 쉽게 상상할 수 있다.
- [0381] 본원에 기술된 조성물에 사용하기 적합한 링커는 대체로 표적에 대한 AB의 결합 역제를 촉진하도록 개질된 AB 또는 활성화가능한 항체의 탄력성을 제공하는 것이다. 이러한 링커를 대체로 탄성 링커라고 한다. 적합한 링커는 쉽게 선택할 수 있으며, 임의의 적합한 상이한 길이의 것들, 예컨대 4개 아미노산 내지 10개 아미노산, 5개 아미노산 내지 9개 아미노산, 6개 아미노산 내지 8개 아미노산, 또는 7개 아미노산 내지 8개 아미노산을 포함하여, 1개 아미노산(예를 들어, Gly) 내지 20개 아미노산, 2개 아미노산 내지 15개 아미노산, 3개 아미노산 내지 12개 아미노산인 것들일 수 있고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개 아미노산 길이일 수 있다.
- [0382] 예시적인 탄성 링커는 글리신 중합체(G)_n, 글리신-세린 중합체(예를 들면, (GS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 385) 및 (GGGS)_n(서열번호 386)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)포함), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체, 및 당분야에 공지된 다른 탄성 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 비교적 비구조적이고, 따라서 성분들 간에 중성 테더로 기능할 수 있다. 글리신은 알라닌보다도 더 유의하게 phi-psi 공간에 접근하고, 보다 긴 측쇄를 갖는 잔기들보다 훨씬 덜 제한적이다(문헌 [Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142 (1992)]을 참조함). 예시적인 탄성 링커는 제한없이, Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 387), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 388), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 389), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 390), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 391), Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 392) 등을 포함한다. 당업자는 활성화가능한 항체의 디자인이 링커가 탄성링커뿐만 아니라 바람직한 활성화가능한 항체 구조를 제공하도록 덜 탄성인 구조를 부여하는 1 이상의 부분을 포함하도록, 전체 또는 부분 탄성인 링커를 포함할 수 있음을 인식하게된다.

- [0383] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 또한 활성화가능한 항체에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 접합된 작용제는 치료제, 예컨대 항염증제 및/또는 항신생물제이다. 이러한 구체예에서, 작용제는 예를 들면, 일부 구체예에서, 탄수화물 모이어티가 활성화가능한 항체 내 항체 또는 항원-결합 단편의 항원-결합 영역 외부에 위치하는 경우에, 활성화가능한 항체의 탄수화물 모이어티에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 활성화가능한 항체 내 항체 또는 항원-결합 단편의 설프히드릴 기에 접합된다.
- [0384] 일부 구체예에서, 작용제는 세포독성제, 예컨대 독소(예를 들어, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성접합체)이다.
- [0385] 일부 구체예에서, 작용제는 검출가능한 모이어티 예컨대, 예를 들면, 표지 또는 다른 마커이다. 예를 들면, 작용제는 방사능표지된 아미노산, 표지된 아비딘에 의해 검출할 수 있는 1 이상의 바이오티닐 모이어티(예를 들어, 광학 또는 열량측정 방법에 의해 검출할 수 있는 형광발광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘), 1 이상의 방사성 동위원소 또는 방사성핵종, 1 이상의 형광발광성 표지, 1 이상의 효소 표지, 및/또는 1 이상의 화학발광제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 모이어티는 스페이서 분자에 의해 부착된다.
- [0386] 본원은 또한 세포독성제 예컨대 독소(박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또한 방사성 동위원소(즉, 방사성접합체)에 접합된 항체를 포함하는 면역접합체에 관한 것이다. 적합한 세포독성제는 예를 들면, 돌라스타틴 및 이의 유도체(예를 들어, 아우리스타틴 E, AFP, MMAF, MMAE, MMAD, DMAF, DMAE)를 포함한다. 예를 들면, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 또는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)를 포함한다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오킨아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이롤로벤조디아제핀이다.
- [0387] 일부 구체예에서, 작용제는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커 또는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 구체예에서, 작용제는 말레이미드 카프로일-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 구체예에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린 링커를 사용해 AB에 연결된다. 일부 구체예에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 사용해 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이고, 이러한 링커 페이로드 구성체를 본원에서는 "vc-MMAD"라고 한다. 일부 구체예에서, 작용제는 말레이미드 PEG-발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시카르보닐 링커를 사용해 AB에 연결된 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이고, 이러한 링커 페이로드 구성체를 본원에서는 "vc-MMAE"라고 한다. vc-MMAD 및 vc-MMAE의 구조를 하기에 도시한다:

vc-MMAD:



vc-MMAE:



- [0390] 사용할 수 있는 효소 활성 독소 및 이의 단편은 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬(슈도모나스 에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 파이토라카 아메리카나(*Phytolacca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*Saponaaria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센스를 포함한다. 다양한 방사성핵종이 방사성접합 항체의 생성에 이용가능하다. 예로는 ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y , 및 ^{186}Re 를 포함한다.
- [0391] 항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이기능성 단백질-커플링제 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이기능성 유도체(예컨대, 디메틸 아디피미데이트 HCL), 활성 에스테르(예컨대, 디숙신이미딜 수버레이트), 알데히드(예컨대, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스(p-아지도벤조일)핵산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대, 톨리엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)를 사용해 만들 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 문헌 [Vitetta et al., Science 238: 1098 (1987)]에 기술된 대로 제조할 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)은 항체에 방사성핵종의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다(W094/11026 참조).
- [0392] 표 3은 본원에 기술된 개시 내용에서 적용할 수 있는 예시적인 약학제의 일부를 열거하지만 배타적인 목록을 의미하는 것이 아니다.

표 3

표 3: 예시적인 접합용 약학제

세포독성제

아우리스타틴
아우리스타틴 E
모노메틸 아우리스타틴 D (MMAD)

티보스타틴
펜스타틴
히드록시펜스타틴

[0393]

모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)
 데스메틸 아우리스타틴 E (DMAE)
 아우리스타틴 F
 모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF)
 데스메틸 아우리스타틴 F (DMAF)
 아우리스타틴 유도체, *e.g.*, 이의 아미드
 아우리스타틴 티라민
 아우리스타틴 퀴놀린
 둘라스타틴
 둘라스타틴 유도체
 둘라스타틴 16 DmJ
 둘라스타틴 16 Dpv
 마이탄시노이드, *e.g.*, DM-1; DM-4
 마이탄시노이드 유도체
 두오카르마이신
 두오카르마이신 유도체
 알파-아마니틴
 안트라사이클린
 독소루비신
 다우노루비신
 브리오스타틴
 캠프토테신
 캠프토테신 유도체
 7-치환된 캠프토테신
 10, 11- 디플루오로메틸헨디옥시 캠프토테신
 콤브레타스타틴
 데브로모아플리시아톡신
 카탈라라이드- γ
 디스코더몰리드
 액테이나시딘

항바이러스제

아시클로비어
 비라 A
 심메트렐

항진균제

나이스타틴

부가의 항신생물제

아드리아마이신
 세루비딘
 플레오마이신
 알케탄
 벨반
 온코빈

플루오로우라실
 메토트렉세이트
 티오테파
 비산트렌
 노반트론
 티오구아닌
 프로카라비진
 사이타라빈

항바이러스제

아미노글리코시드
 스트렙토마이신
 네오마이신
 카나마이신
 아미카신
 젠타마이신
 토브라마이신
 스트렙토마이신 B
 스펙티노마이신
 암피실린
 설파닐아미드
 폴리믹신
 클로람페니콜

스폰지스타틴 5
 스폰지스타틴 7
 할리스타틴 1
 할리스타틴 2
 할리스타틴 3
 개질된 브리오스타틴
 할로콤포스타틴
 피롤로벤지미다졸 (PBI)
 시브로스타틴 6
 독살리폼
 안트라사이클린 유사체

세마도틴 유사체 (CemCH2-SH)
 슈도모나스 독소 A (PE38) 변이체
 슈도모나스 독소 A (ZZ-PE38) 변이체
 ZJ-101
 OSW-1
 O6-벤질구아닌의 4-니트로벤질옥시카르보닐
 유도체
 토포이소머라아제 억제제
 헤미아스테롤린
 세팔로탁신
 호모하링토닌
 피롤로벤조디아제핀 이량체 (PBD)
 작용기화 피롤로벤조디아제펜
 칼리케아미신
 포도필로톡신
 락산
 빈카 알칼로이드

접합성 검출 시약

플루오레세인 및 이의유도체
 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC)

방사성약학제

^{125}I
 ^{131}I
 ^{89}Zr
 ^{111}In
 ^{123}I
 ^{131}I
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 ^{201}Tl
 ^{133}Xe
 ^{11}C
 ^{62}Cu

^{18}F
 ^{68}Ga
 ^{13}N
 ^{15}O
 ^{38}K
 ^{82}Rb
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (테크네튬)

중금속

바륨
 금
 플래티늄

항마이크로플라스마제

타일로신
 스펙티노마이신

[0394]

[0395]

- [0396] 당분야의 숙련가는 대량의 다양한 가능한 모이어티를 본원의 최종 항체에 커플링시킬 수 있음을 인식할 것이다 (예를 들면, 문헌 ["Conjugate Vaccines", Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr(eds), Carger Press, New York,(1989)]를 참조하고, 이의 전체 내용을 참조하여 본원에 편입 시킴).
- [0397] 커플링은 항체 및 다른 모이어티가 그들의 개별 활성을 유지하는 한 2개 분자를 결합하는 임의의 화학 반응에 의해 수행될 수 있다. 이러한 연결은 많은 화학 기전, 예를 들어 공유 결합, 친화성 결합, 인터칼레이션, 배위 결합 및 복합체형성을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 그러나, 결합은 공유 결합이다. 공유 결합은 존재하는 측쇄의 직접 측합에 의해서 또는 외부 가교 분자의 도입에 의해 이루어질 수 있다. 많은 2가 또는 다가 연결체가 단백질 분자, 예컨대 본 발명의 항체를 다른 분자에 커플링시키는데 유용하다. 예를 들어서, 대표적인 커플링제는 유기 화합물 예컨대 티오에스테르, 카르보다이미드, 숙신이미드 에스테르, 디이소시아네이트, 글루타르알데히드, 디아조벤젠 및 헥사메틸렌 디아민을 포함한다. 이들 목록은 당분야에 공지된 커플링제의 다양한 부류의 완전한 목록을 의도하는 것이 아니며 보다 일반적인 커플링제의 예시이다(Killen and Lindstrom, Jour. Immun. 133:1335-2549(1984); Jansen et al., Immunological Reviews 62:185-216(1982); and Vitetta et al., Science 238:1098(1987)).
- [0398] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물 및 방법 이외에도, 접합된 활성화가능한 항체는 또한 활성화가능한 항체 서열에 삽입되거나 또는 아니면 포함된 개질 아미노산 서열을 통해 부위 특이적 접합을 위해 개질될 수 있다. 이들 개질된 아미노산 서열은 접합된 활성화가능한 항체 내에서 접합된 작용제의 제어 배치 및/또는 용량을 허용하도록 디자인된다. 예를 들어서, 활성화가능한 항체는 반응성 티올 기를 제공하고 단백질 폴딩 및 어셈블리에 부정적으로 영향을 주거나, 또는 항원 결합을 변경하지 않도록 경쇄 및 중쇄 상의 위치에 시스테인 치환을 포함하게 조작될 수 있다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 접합에 적합한 부위를 제공하도록 활성화가능한 항체 내에 1 이상의 비천연 아미노산 잔기를 포함하거나 또는 아니면 도입하게 조작될 수 있다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 서열 내에 효소적으로 활성화가능한 펩티드 서열을 포함하거나 또는 아니면 도입하도록 조작될 수 있다.
- [0399] 적합한 링커는 문헌에 기술되어 있다(예를 들면, 문헌 [Ramakrishnan, S. et al., 암 Res. 44:201-208(1984)]을 참조하며 MBS(M-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르의 사용을 기술하고 있음). 또한, 올리고펩티드 링커에 의해 항체에 커플링되는 할로겐화 아세틸 히드라지드 유도체의 사용을 기술하는 미국 특허 제5,030,719호를 참조한다. 일부 구체예에서, 적합한 링커는 (i) EDC(1-에틸-3-(3-디메틸아미노-프로필)카르보다이미드 히드로클로라이드; (ii) SMPT(4-숙신이미딜옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)-톨루엔(Pierce Chem. Co., Cat.(21558G); (iii) SPDP(숙신이미딜-6 [3-(2-피리딜디티오)프로피온아미드]헥사노에이트(Pierce Chem. Co., Cat #21651G); (iv) 설포-LC-SPDP(설포숙신이미딜 6 [3-(2-피리딜디티오)-프로피온아미드]헥사노에이트(Pierce Chem. Co. Cat. #2165-G); 및 (v) EDC에 접합된 설포-NHS(N-히드록시설포-숙신이미드: Pierce Chem. Co., Cat. #24510)를 포함한다. 추가의 링커는 제한없이, SMCC, 설포-SMCC, SPDB, 또는 설포-SPDB를 포함한다.
- [0400] 상기에 기술된 링커들은 상이한 속성을 갖는 성분들을 함유하여서, 물리-화학적 특성이 상이한 접합체를 야기한다. 예를 들면, 알킬 카르복실레이트의 설포-NHS 에스테르는 방향족 카르복실레이트의 설포-NHS 에스테르보다 더 안정하다. NHS-에스테르 함유 링커는 설포-NHS 에스테르보다 덜 가용성이다. 또한, 링커 SMPT는 입체적으로 방해된 디설피드 결합을 함유하고, 안정성이 증가된 접합체를 형성할 수 있다. 디설피드 연결은 대체로, 다른 연결보다 덜 안정한데 디설피드 연결이 시험관내에서 절단되어서 적은 접합체가 이용가능하게 되기 때문이다. 설포-NHS는 구체적으로, 카르보다이미드 커플링의 안정성을 향상시킬 수 있다. 설포-NHS와 함께 사용시 카르보다이미드 커플링(예컨대 EDC)은 카르보다이미드 커플링 반응 단독보다 가수분해에 더 저항성인 에스테르를 형성한다.
- [0401] 일부 구체예에서, 링커는 절단가능하다. 일부 구체예에서, 링커는 비절단성이다. 일부 구체예에서, 2 이상의 링커가 존재한다. 2 이상의 링커는 모두 동일하며, 즉 절단성이거나 또는 비절단성이거나, 또는 2 이상의 링커는 상이하며, 즉 적어도 하나는 절단성이고 적어도 하나는 비절단성이다.
- [0402] 본원은 AB에 작용제를 부착시키는 몇몇 방법을 이용한다: (a) AB의 탄수화물 모이어티에 부착, 또는 (b) AB의 설프히드릴 기에 부착, 또는 (c) AB의 아미노 기에 부착, 또는 (d) AB의 탄수화물 기에 부착. 본원에 따라서, AB는 하나는 AB와 반응하고 하나는 작용제와 반응하는, 적어도 2 반응성 기를 갖는 중간 링커를 통해 작용제에 공유적으로 부착될 수 있다. 임의의 상용성 유기 화합물을 포함하는 링커는 AB(또는 작용제)와의 반응이 AB 반

응성 및 선택성에 부정적으로 영향을 주지않도록 선택될 수 있다. 또한, 작용제에 링커의 부착은 작용제의 활성을 파괴하지 않는다. 산화된 항체 또는 산화된 항체 단편과의 반응에 적합한 링커는 1차 아민, 2차 아민, 히드라진, 히드라지드, 히드록실아민, 페닐히드라진, 세미카르바지드 및 티오세미카르바지드 기로 이루어진 군에서 선택되는 아민을 함유하는 것을 포함한다. 이러한 반응성 작용기는 링커 구조의 일부로 존재하거나, 또는 이러한 기를 함유하지 않는 링커의 적합한 화학적 개질에 의해 도입될 수 있다.

[0403] 본 발명에 따라서, 환원된 AB에 부착하기 적합한 링커는 환원된 항체 또는 단편의 설프히드릴 기와 반응할 수 있는 일정 반응성 기를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 반응성 기는 제한없이, 반응성 할로알킬 기(예를 들어, 할로아세틸 기를 포함), p-머큐리벤조에이트 기 및 미카엘-유형 부가 반응할 수 있는 기(예를 들어, 말레이미드 및 문헌 [Mitra and Lawton, 1979, J. Amer. Chem. Soc. 101: 3097-3110]에 기술된 유형의 기를 포함)를 포함한다.

[0404] 본원에 따라서, 산화 또는 환원되지 않은 AB에 부착하기 적합한 링커는 AB의 미개질 리신 잔기에 존재하는 1차 아미노 기와 반응할 수 있는 일정 작용기를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 반응성 기는 제한없이, NHS 카르복실산 또는 카르복산 에스테르, 설포-NHS 카르복실산 또는 카르복산 에스테르, 4-니트로페닐 카르복실산 또는 카르복산 에스테르, 펜타플루오로페닐 카르복실산 또는 카르복산 에스테르, 아실 이미다졸, 이소시아네이트, 및 이소티오시아네이트를 포함한다.

[0405] 본원에 따라서, 산화되거나 또는 환원되지 않은 AB에 부착하기 적합한 링커는 적합한 시약으로 활성화된, AB의 아스파테이트 또는 글루타메이트 잔기에 존재하는 카르복실산 기와 반응할 수 있는 일정 작용기를 갖는 것들을 포함한다. 적합한 활성화 시약은 NHS 또는 설포-NHS가 부가되거나 또는 부가되지 않은, EDC, 및 카르복사미드 형성에 이용되는 다른 탈수제를 포함한다. 이들 예에서, 적합한 링커에 존재하는 작용기는 1차 및 2차 아민, 히드라진, 히드록실아민, 및 히드라지드를 포함한다.

[0406] 제제는 링커가 AB에 부착되기 전 또는 후에 링커에 부착될 수 있다. 일정 용도에서, 링커가 회합제에서 자유로운 AB-링커 중간체를 먼저 생성시키는 것이 바람직할 수 있다. 특정 용도에 따라서, 이후 특이적인 작용제를 링커에 공유 부착시킬 수 있다. 일부 구체예에서, AB는 먼저 MM, CM 및 회합된 링커에 부착되고 이어서 접합 목적의 링커에 부착된다.

[0407] 분지된 링커: 특정 구체예에서, 작용제의 부착을 위한 다수 부위를 갖는 분지된 링커가 이용된다. 다수 부위 링커의 경우, AB에 대한 단일 공유 부착은 많은 부위에 작용제를 결합시킬 수 있는 AB-링커 중간체를 생성시키게 된다. 부위들은 알데히드 또는 설프히드릴 기이거나 또는 작용제가 부착될 수 있는 임의의 화학적 부위일 수 있다.

[0408] 일부 구체예에서, 높은 비활성(또는 작용제 대 AB의 높은 비율)은 AB 상의 복수개의 부위에서 단일 부위 링커의 부착을 통해 달성될 수 있다. 이러한 복수 부위는 2가지 방법에 의해 AB에 도입될 수 있다. 먼저, 하나는 동일한 AB에 다수의 알데히드 기 및/또는 설프히드릴 기를 생성시킨다. 다음으로, 하나는 링커에 후속 부착을 위해 다수의 작용성 부위를 갖는 "분지된 링커"를 AB의 알데히드 또는 설프히드릴에 부착시킨다. 분지된 링커 또는 다수 부위 링커의 작용성 부위는 알데히드 또는 설프히드릴 기이거나, 또는 링커가 부착되는 임의의 화학적 부위일 수 있다. 여전히 높은 비활성은 이들 2가지 접근법을 조합하여, 즉, AB 상의 몇몇 부위에서 복수 부위 링커를 부착하여 얻을 수 있다.

[0409] 절단성 링커: 보체계의 효소, 예컨대 제한없이, u-플라스미노겐 활성화인자, 조직 플라스미노겐 활성화인자, 트립신, 플라스민, 또는 단백질가수분해 활성을 갖는 다른 효소에 의한 절단에 감수성인 펩티드 링커가 본원의 일 구체예에서 사용될 수 있다. 본원의 한 방법에 따라서, 작용제는 보체에 의한 절단에 감수성인 링커를 통해 부착된다. 항체는 보체를 활성화시킬 수 있는 부류에서 선택된다. 따라서, 항체-제제 접합체는 보체 캐스케이드를 활성화시키고 표적 부위에 작용제를 방출시킨다. 본원의 다른 방법에 따라서, 작용제는 단백질가수분해 활성을 갖는 효소 예컨대 u-플라스미노겐 활성화인자, 조직 플라스미노겐 활성화인자, 플라스민, 또는 트립신에 의한 절단에 감수성인 링커를 통해 부착된다. 이들 절단성 링커는 세포의 독소, 예를 들면 비제한적인 예로서, 임의의 표 3에 열거된 세포의 독소를 포함하는 접합된 활성화가능한 항체에서 유용하다.

[0410] 전달성 링커 서열의 비제한적인 예를 표 4에 제공한다.

표 4

표 4: 예시적인 접합용 링커 서열

절단성 서열의 유형	아미노산 서열
<u>플라스민 절단성 서열</u>	
프로-우로키나제	PRFKIIGG (서열번호 665) PRFRIIGG (서열번호 666) SSRHREALD (서열번호 667) RKSSIIIRMEDVVL (서열번호 668) SSSFDKGGYKKGDDA (서열번호 669) SSSFDKGGYKKGDDA (서열번호 670)
TGFβ	
플라스미노겐	
스타필로키나제	
<u>인자 Xa 절단성 서열</u>	
	IEGR (서열번호 671) IDGR (서열번호 672) GGSIDGR (서열번호 673)
<u>MMP 절단성 서열</u>	
젤라티나제 A	PLGLWA (서열번호 674)
<u>콜라게나제 절단성 서열</u>	
소 피부 콜라겐 (α 1(I) 사슬)	GPQGIAGQ (서열번호 675)
소 피부 콜라겐 (α 2(I) 사슬)	GPQGLLGA (서열번호 676)
소 연골 콜라겐 (α 1(II) 사슬)	GIAGQ (서열번호 677)
인간 간 콜라겐 (α 1(III) 사슬)	GPLGIAGI (서열번호 678)
인간 α ₂ M	GPEGLRVG (서열번호 679)
인간 PZP	YGAGLGVV (서열번호 680) AGLGVVER (서열번호 681)
	AGLGISST (서열번호 682) EPQALAMS (서열번호 683) QALAMSAI (서열번호 312) AAVHLVSQ (서열번호 315) MDAFLESS (서열번호 316) ESLPVVAV (서열번호 317) SAPAVESE (서열번호 318) DVAQFVLT (서열번호 319) VAQFVLTE (서열번호 372) AQFVLTEG (서열번호 373) PVQPIGPQ (서열번호 380)

래트 α₁M

래트 α₂M

래트 α₁I₃(2J)

래트 α₁I₃(27J)

인간 섬유아세포 콜라게나제
(자가분해 절단)

[0412]

[0413] 또한, 작용제는 디설피드 결합(예를 들어, 시스테인 분자 상의 디설피드 결합)을 통해 AB에 부착될 수 있다. 많은 중앙이 자연적으로 고수준의 글루타티온(환원제)을 방출하기 때문에 이는 절단 부위에서 작용제의 후속 방출로 디설피드 결합을 환원시킬 수 있다. 일부 구체예에서, CM을 개질시키는 환원제가 또한 접합된 활성화가능한 항체의 링커를 개질시킨다.

[0414] **스페이서 및 절단성 성분:** 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 AB와 작용제 사이에 공간을 최적화하는 방식으로 링커를 제작하는 것이 필요하다. 이는 다음의 일반 구조의 링커를 사용하여 수행할 수 있다:

[0415] W -(CH₂)_n - Q

[0416] 상기 식에서,

[0417] W는 --NH--CH₂-- 또는 --CH₂--이고;

[0418] Q는 아미노산, 펩티드이며;

[0419] n은 0 내지 20의 정수이다.

[0420] 일부 구체예에서, 링커는 스페이서 성분 및 절단성 성분을 포함한다. 스페이서 성분은 절단성 성분이 절단을 담당하는 효소에 더 잘 접근가능하도록 AB의 코어로부터 멀리 절단성 성분을 위치시키는 기능을 한다. 상기 기술

된 분지된 링커의 일부가 스페이서 성분으로 제공될 수 있다.

- [0421] 본 설명을 통해서, 작용제에 링커의 부착(또는 절단성 성분에 스페이서 성분 부착 또는 작용제에 절단성 성분 부착)은 특정 방식의 부착 또는 반응을 필요로하지 않음을 이해해야 한다. 적합한 안정성 및 생물학적 상용성의 생성물을 제공하는 임의의 반응이 허용가능하다.
- [0422] **혈청 보체 및 링커의 선택:** 본원의 한 방법에 따라서, 작용제의 방출이 바람직한 경우, 보체를 활성화시킬 수 있는 부류의 항체인 AB를 사용한다. 최종 접합체는 항원에 결합하는 능력 및 보체 캐스케이드를 활성화시키는 능력 둘 모두를 보유한다. 따라서, 본원의 이러한 구체예에 따라서, 작용제는 절단성 링커 또는 절단성 성분의 한쪽 말단에 연결되고 링커 기의 다른 말단은 AB 상의 특정 부위에 부착된다. 예를 들면, 작용제는 히드록시 기 또는 아미노 기를 가지면, 각각 에스테르 또는 아마이드 결합을 통해서 펩티드, 아미노산 또는 다른 적합하게 선택된 링커의 카르복시 말단에 부착된다. 예를 들면, 이러한 작용제는 카르보디미드 반응을 통해 링커 펩티드에 부착될 수 있다. 작용제가 링커에 부착을 방해하는 작용기를 함유하면, 이들 방해 작용기는 부착 전에 차단되고 생성물 접합체 또는 중간체가 만들어지면 탈차단된다. 링커의 반대 또는 아미노 말단은 직접 사용되거나 또는 보체를 활성화시킬 수 있는 AB에 결합을 위해 추가 개질 후 사용된다.
- [0423] 링커(또는 링커의 스페이서 성분)는 임의의 바람직한 길이일 수 있고, 이의 한쪽 말단은 활성화가능한 항체의 AB 상의 특정 부위에 공유 부착될 수 있다. 링커 또는 스페이서 성분의 다른 말단은 아미노산 또는 펩티드 링커에 부착될 수 있다.
- [0424] 따라서 이들 접합체가 보체의 존재 하에서 항원에 결합시 링커에 작용제를 부착시키는 아마이드 또는 에스테르 결합이 절단되어서 그 활성형으로 작용제를 방출시킨다. 피험체에 투여시, 이들 접합체는 표적 부위에 작용제의 전달 및 방출을 수행하게되고, 표 3에 제시되었지만 이에 제한되지 않는 약학제, 항생제, 항대사산물, 항증식제 등의 생체내 전달을 위해 특히 효과적이다.
- [0425] **보체 활성화없이 방출을 위한 링커:** 표적화 전달의 다른 용도에서, 보체 활성화없이 작용제의 방출은 보체 캐스케이드의 활성화가 궁극적으로 표적 세포를 용해시키기 때문에 바람직하다. 따라서, 이러한 접근법은 작용제의 전달 및 방출이 표적 세포를 사멸하지 않고 수행되어야하는 경우에 유용하다. 표적 세포에 세포 매개인자 예컨대 호르몬, 효소, 코르티코스테로이드, 뉴로트랜스미터, 유전자 또는 효소의 전달이 바람직한 경우의 목표이다. 이들 접합체는 혈청 프로테아제에 의한 절단에 약하게 감수성인 링커를 통해 보체를 활성화시킬 수 없는 AB에 작용제를 부착하여 제조될 수 있다. 이러한 접합체가 개체에 투여되는 경우, 항원-항체 복합체는 신속하게 형성되는 반면 작용제의 절단은 서서히 일어나서, 표적 부위에 화합물의 방출을 일으킨다.
- [0426] **생화학적 가교 링커:** 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 일정 생화학적 가교 링커를 사용하여 1 이상의 치료제에 접합될 수 있다. 가교 시약은 2개의 상이한 분자의 작용기를 함께 묶는 분자 브릿지를 형성한다. 단계식 방식으로 2개의 상이한 단백질을 연결하기 위해서, 원치않는 동종중합체 형성을 제거하는데 이중-이작용성 가교-링커를 사용할 수 있다.
- [0427] 리소솜 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커가 또한 유용하며, 예를 들어, Val-Cit, Val-Ala 또는 다른 디펩티드가 있다. 또한, 리소자임의 저-pH 환경에서 절단될 수 있는 산불안정성 링커를 사용할 수 있는데, 예를 들어 비스-시알릴 에테르가 있다. 다른 적합한 링커는 카텝신-불안정성 기질, 특히 산성 pH에서 최적 기능을 보이는 것들을 포함한다.
- [0428] 예시적인 이중-이작용성 가교-링커를 표 5에 언급한다.

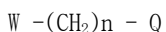
표 5

표 5: 예시적인 이종-이작용성 가교 링커

이종-이작용성 가교 링커			
링커	반응성	장점 및 용도	가교 후 스페이서 암 길이(옴스트롬)
SMPT	1 차아민 설프히드릴	큰 안정성	11.2 Å
SPDP	1 차아민 설프히드릴	티올화	6.8 Å
LC-SPDP	1 차아민 설프히드릴	결단성 가교 연장된 스페이서 암	15.6 Å
설프-LC-SPDP	1 차아민 설프히드릴	연장된 스페이서 암 수용성	15.6 Å
SMCC	1 차아민 설프히드릴	안정한 말레이미드 반응성기 효소-항체 결합 해턴-담체 단백질 결합체	11.6 Å
설프-SMCC	1 차아민 설프히드릴	안정한 말레이미드 반응성 기 수용성 효소-항체 결합	11.6 Å
MBS	1 차아민 설프히드릴	효소-항체 결합 해턴-담체 단백질 결합	9.9 Å
설프-MBS	1 차아민 설프히드릴	수용성	9.9 Å
SIAB	1 차아민 설프히드릴	효소-항체 결합	10.6 Å
설프-SIAB	1 차아민 설프히드릴	수용성	10.6 Å
SMPB	1 차아민 설프히드릴	연장된 스페이서 암 효소-항체 결합	14.5 Å
설프-SMPB	1 차아민 설프히드릴	연장된 스페이서 암 수용성	14.5 Å
EDE/설프-NHS	1 차아민	해턴-담체 결합	0
ABH	카르복실기 탄수화물 비선택적	당기와 반응	11.9 Å

비절단성 링커 또는 직접 부착: 본원의 일부 구체예에서, 접합체는 작용제가 방출되는 것이 아니라 표적에 전달 되도록 디자인될 수 있다. 이는 직접적으로 또는 비절단성 링커를 통해 AB에 작용제를 부착하여 수행될 수 있다.

이들 비절단성 링커는 아미노산, 펩티드, D-아미노산 또는 본원에 설명된 방법에 의해 AB와의 부착에 이후 이용될 수 있는 작용기를 포함하도록 개질될 수 있는 다른 유기 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 유기 링커의 일반식은 다음과 같다:



상기 식에서,

W는 --NH--CH₂-- 또는 --CH₂--이고;

Q는 아미노산, 펩티드이며;

n은 0 내지 20의 정수이다.

비절단성 접합체: 일부 구체예에서, 화합물은 보체를 활성화시키지 않는 AB에 부착될 수 있다. 보체 활성화할 수 없는 AB를 사용시, 이러한 부착은 활성화된 보체에 의해 절단에 감수성인 링커를 사용하거나 또는 활성화된 보체에 의한 절단에 감수성이 아닌 링커를 사용하여 수행될 수 있다.

본원에 개시된 항체는 또한 면역리포솜으로 작용제화될 수 있다. 항체를 함유하는 리포솜은 당분야에 공지된 방

법, 예컨대 문헌 [Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688(1985)]; 문헌 [Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030(1980)]; 및 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호에 기술된 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 향상된 리포솜이 미국 특허 제5,013,556호에 개시되어 있다.

[0440] 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤, 및 PEG-유도된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 사용하는 역상 증발법에 의해 생성시킬 수 있다. 리포솜은 바람직한 직경의 리포솜이 생성되도록 정해진 포어 크기의 필터를 통해 압출된다. 본원의 항체의 Fab' 단편은 디설피드-상호교환 반응을 통해서 문헌 [Martin et al., J. Biol. Chem., 257: 286-288(1982)]에 기술된 바와 같이 리포솜에 접합될 수 있다.

[0441] 정의:

[0442] 달리 정의하지 않으면, 본원과 관련되어 사용되는 과학 및 기술 용어는 당분야의 숙련가가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 용어 "한" 독립체 또는 "하나의" 독립체는 1 이상의 그러한 독립체를 의미한다. 예를 들어, 한 화합물은 1 이상의 화합물을 의미한다. 이와 같이, 용어 "한", "하나의", "1 이상" 및 "적어도 하나의"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 또한, 달리 본원에서 요구하지 않으면, 단수 용어는 다수를 포함하고 복수 용어는 단수를 포함한다. 일반적으로, 본원에서 설명하는 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 및 단백질 및 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 화학 및 혼성화의 기술 및 이와 관련되어 사용되는 명명법은 당분야에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용된다. 표준 기술을 제조할 DNA 올리고뉴클레오타이드 합성, 및 조직 배양 및 형질전환(예를 들어, 전기천공, 리포펙션)에 사용한다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조사의 명세서에 따르거나 또는 당분야에서 통상적으로 수행되는 바와 같이 또는 본원에 기술된 대로 수행한다. 전술한 기술 및 절차는 일반적으로 당분야에 잘 알려진 통상의 방법에 따르고 본 명세서 전반에서 언급하고 설명한 다양한 일반적이고 보다 상세한 인용에 기술된 바와 같이 수행된다. 예를 들면, 문헌 [Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual(2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.(1989))]을 참조한다. 본원에서 설명하는 분석 화학, 합성 유기 화학, 및 의학 및 제약 화학과 관련되어 사용되는 명명법, 및 실험실 절차 및 기술은 당분야에 잘 알려져 있고 통용되는 것이다. 표준 기술이 화학 합성, 화학 분석, 약학 제조, 작용제, 및 전달, 및 환자 치료에 사용된다.

[0443] 본원에 따라 이용되는 바와 같이, 달리 표시하지 않으면, 다음의 용어들은 다음의 의미를 갖는 것으로 이해한다:

[0444] 본원에서 사용하는 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린(Ig) 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 항원에 특이적으로 결합(면역반응)하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 의미한다. "특이적으로 결합하다" 또는 "면역반응하다" 또는 "면역특이적으로 결합하다"는 항체가 목적하는 항원의 1 이상의 항원 결정부와 반응하고, 다른 폴리펩티드와 반응하지 않거나 또는 상당히 낮은 친화성($K_d > 10^{-6}$)으로 결합하는 것을 의미한다. 항체는 제한없이, 다클론, 단일클론, 키메라, 도메인 항체, 단쇄, Fab, 및 F(ab')₂ 단편, scFv, 및 Fab 발현 라이브러리를 포함한다.

[0445] 기본적인 항체 구조 유닛은 사량체를 포함하는 것으로 알려져 있다. 각각의 사량체는 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 "경"쇄(약 25 kDa) 및 하나의 "중"쇄(약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 사슬의 아미노-말단 부분은 항원 인식을 주로 담당하는 약 100 내지 110 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 각 사슬의 카복시-말단 부분은 이펙터 기능을 주로 담당하는 불변 영역을 한정한다. 대체로, 인간에서 얻은 항체 분자는 분자에 존재하는 중쇄의 성질이 서로 상이한, 임의의 부류 IgG, IgM, IgA, IgE 및 IgD와 관련된다. 일정 부류는 하위부류, 예컨대 IgG₁, IgG₂ 등을 갖는다. 또한, 인간에서, 경쇄는 카파 사슬이거나 또는 람다 사슬이다.

[0446] 본원에서 사용하는 용어 "단일클론 항체"(mAb) 또는 "단일클론 항체 조성물"은 고유한 경쇄 유전자 생성물 및 고유한 중쇄 유전자 생성물로 이루어진 항체 분자의 오직 하나의 분자종을 함유하는 항체 분자의 개체군을 의미한다. 구체적으로, 단일클론 항체의 상보성 결정 영역(CDR)은 개체군의 모든 분자에서 동일하다. mAb는 그에 대한 고유한 결합 친화성으로 특징되는 항원의 특정 에피토프와 면역반응할 수 있는 항원 결합 부위를 함유한다.

[0447] 용어 "항원-결합 부위" 또는 "결합 부분"은 항원 결합에 관여하는 면역글로불린 분자의 일부분을 의미한다. 항원 결합 부위는 중("H")쇄 및 경("L")쇄의 N-말단 가변("V") 영역의 아미노산 잔기에 의해 형성된다. "초가변 영역"이라고 하는, 중쇄 및 경쇄의 V 영역 내 3개의 고도의 분기성 스트래치는 "프레임워크 영역" 또는 "FR"이라고 알려진 보다 보존된 측접한 스트래치 사이에 위치한다. 따라서, 용어 "FR"은 면역글로불린의 초가변 영역

사이에 인접하여 자연적으로 존재하는 아미노산 서열을 의미한다. 항체 분자에서, 경쇄의 3개 추가변 영역 및 중쇄의 3개 추가변 영역은 항원 결합 표면을 형성하도록 3차원 공간으로 각각에 대해 배치된다. 항원 결합 표면은 결합된 항원의 3차원 표면에 상보성이고, 각각의 중쇄 및 경쇄의 3 추가변 영역을 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"이라고 한다. 각 도메인에 대한 아미노산의 지정은 문헌 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987 and 1991)), 또는 문헌 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917(1987), Chothia *et al.* Nature 342:878-883(1989)]의 정의를 따른다.

[0448] 본원에서 사용하는 용어 "에피토프"는 면역글로불린, scFv, 또는 T-세포 수용기에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정부를 포함한다. 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 T-세포 수용기에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정부를 포함한다. 에피토프 결정부는 일반적으로 분자의 화학적 활성 표면 작용기 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄로 이루어지고 일반적으로 특별한 3차원 구조 특징을 비롯하여 특별한 전하 특징을 갖는다. 예를 들어, 항체는 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 대해 생성될 수 있다. 항체는 해리 상수가 $\leq 1 \mu\text{M}$ 일 때; 일부 구체예에서, $\leq 100 \text{ nM}$ 이고, 일부 구체예에서, $\leq 10 \text{ nM}$ 일 때 항원에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0449] 본원에서 사용하는 용어 "특이적 결합", "면역학적 결합", 및 "면역학적 결합 특성"은 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원간에 일어나는 유형의 비공유 상호작용을 의미한다. 면역학적 결합 상호작용의 강도, 또는 친화성은 상호작용의 해리 상수(K_d)로 표현하고, K_d 가 작을수록 큰 친화성을 나타낸다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 특성은 당분야에 공지된 방법들을 사용해 정량할 수 있다. 그러한 방법 중 하나는 항원-결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 것을 수반하고, 이들 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호작용의 친화성, 및 양 방향의 속도에 균등하게 영향을 주는 기하학적 매개변수에 의존적이다. 따라서, "온 속도 상수"(K_{on}) 및 "오프 속도 상수"(K_{off})는 농도 및 결합과 해리의 실제 속도에 의해 결정할 수 있다(예를 들어, 문헌 [Nature 361:186-87(1993)] 참조함). K_{off} / K_{on} 의 비율은 친화성과 관련없는 모든 변수를 무효화시킬 수 있고, 해리 상수 K_d 와 균등하다(대체로, 문헌 [Davies *et al.*(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473]를 참조). 본원의 항체는 검정법 예컨대 방사성리간드 결합 어세이 또는 당분야의 숙련자에게 공지된 유사한 검정법으로 측정시 평형 결합 상수(K_d)가 $\leq 1 \mu\text{M}$, 일부 구체예에서, $\leq 100 \text{ nM}$, 일부 구체예에서 $\leq 10 \text{ nM}$, 일부 구체예에서 $\leq 100 \text{ pM}$ 내지 약 1 pM 이면, 표적에 특이적으로 결합한다고 한다.

[0450] 본원에서 사용하는 용어 "단리된 폴리뉴클레오티드"는 게놈, cDNA, 또는 합성 기원 또는 이의 일부 조합의 폴리뉴클레오티드를 의미하는데, 이는 그의 기원에 의해서, "단리된 폴리뉴클레오티드"는 (1) "단리된 폴리뉴클레오티드"가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 회합되지 않거나, (2) 자연계에서 연결되지 않은 폴리뉴클레오티드에 작동적으로 연결되거나, 또는 (3) 거대 서열의 일부로서 자연계에서 발생되지 않는다. 본원에 따른 폴리뉴클레오티드는 본원에 도시한 중쇄 면역글로불린 분자를 코딩하는 핵산 분자, 및 본원에 도시한 경쇄 면역글로불린을 코딩하는 핵산 분자를 포함한다.

[0451] 본원에서 언급하는 용어 "단리된 단백질"은 cDNA, 재조합 RNA, 또는 합성 기원 또는 이의 일부 조합의 단백질을 의미하고, 그의 기원, 또는 유도 공급원에 의해서, "단리된 단백질"은 (1) 자연계에서 발견되는 단백질과 회합되지 않거나, (2) 동일 공급원 유래의 다른 단백질이 없거나, (3) 상이한 종 유래의 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연계에서 발생되지 않는다.

[0452] 용어 "폴리펩티드"는 천연 단백질, 단백, 또는 폴리펩티드 서열의 유사체를 의미하는 일반적인 용어로 사용된다. 따라서, 천연 단백질 단편, 및 유사체는 폴리펩티드 속의 종이다. 본원에 따른 폴리펩티드는 본원에 도시한 중쇄 면역글로불린 분자, 및 본원에 도시한 경쇄 면역글로불린 분자를 비롯하여, 경쇄 면역글로불린 분자, 예컨대 카파 경쇄 면역글로불린 분자와 중쇄 면역글로불린 분자를 포함하는 조합, 및 이의 반대에 의해 형성된 항체 분자, 및 이의 단편 및 유사체를 포함한다.

[0453] 대상에 적용시 본원에서 사용하는 용어 "천연 발생"은 그 대상이 자연계에서 발견될 수 있다는 사실을 의미한다. 예를 들면, 자연계 공급원에서 단리할 수 있고 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 개질되지 않았거나 또는 아니면 천연적으로 발생된 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0454] 본원에서 사용하는 용어 "작동적으로 연결된"은 의도하는 방식으로 기능할 수 있는 관계로 설명된 성분들의 위치를 의미한다. 코딩 서열에 "작동적으로 연결된" 제어 서열은 코딩 서열의 발현이 제어 서열과 상용성인 조건

하에서 획득되는 방식으로 결정된다.

- [0455] 본원에서 사용되는 용어 "제어 서열"은 그들이 결합된 코딩 서열의 발현 및 프로세싱을 실시하는데 필수적인 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다. 이러한 제어 서열의 성질은 원핵생물의 숙주 유기체에 따라 상이하고, 이러한 제어 서열은 대체로 진핵생물에서 프로모터, 리보솜 결합 부위, 및 전사 종결 서열을 포함하며, 대체로, 이러한 제어 서열은 프로모터 및 전사 종결 서열을 포함한다. 용어 "제어 서열"은 최소한 그의 존재가 발현 및 프로세싱에 본질적인 모든 성분을 포함하고자 하며, 또한 그 존재가 유리한 추가 성분, 예를 들어 리더 서열 및 융합 파트너 서열을 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "폴리뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드 또는 데옥시뉴클레오티드 또는 이들 유형의 뉴클레오티드의 개질형인, 길이가 적어도 10개 염기인 뉴클레오티드를 의미한다. 이 용어는 DNA의 단일 가닥 및 이중 가닥을 포함한다.
- [0456] 본원에서 사용하는 용어 올리고뉴클레오티드는 천연 발생 및 비천연 발생 올리고뉴클레오티드 연결에 의해 함께 연결된 천연 발생, 및 개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 올리고뉴클레오티드는 대체로 200개 염기 또는 그 이하의 길이를 포함하는 폴리뉴클레오티드 서브셋을 포함한다. 일부 구체예에서, 올리고뉴클레오티드는 길이가 10 내지 60개 염기이고, 일부 구체예에서, 길이가 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 내지 40개 염기이다. 올리고뉴클레오티드는 일반적으로 예를 들어 프로브의 경우, 단일 가닥이지만, 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, 유전자 돌연변이체의 제작에 사용하는 경우에는 이중 가닥일 수 있다. 본원의 올리고뉴클레오티드는 센스 또는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.
- [0457] 본원에서 사용하는 "천연 발생 뉴클레오티드"는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "개질된 뉴클레오티드"는 개질되거나 또는 치환된 잔기 등을 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "올리고뉴클레오티드 연결"은 올리고뉴클레오티드 연결, 예컨대 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포라닐라메이트, 포스포론미테이트 등을 포함한다. 예를 들면, 문헌 [LaPlanche *et al.* Nucl. Acids Res. 14:9081(1986)]; [Stec *et al.* J. Am. Chem. Soc. 106:6077(1984), Stein *et al.* Nucl. Acids Res. 16:3209(1988)], [Zon *et al.* Anti 암 Drug Design 6:539(1991)]; [Zon *et al.* Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108(F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England(1991))]; Stec *et al.* 미국 특허 제5,151,510호; [Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90:543(1990)]을 참조한다. 올리고뉴클레오티드는 바람직하다면, 검출용 표지를 포함할 수 있다.
- [0458] 본원에서 사용하는 20개의 통상적인 아미노산 및 그들의 약어는 통상의 용법을 따른다. 예를 들어, 문헌 [Immunology - A Synthesis(2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Green, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass.(1991))]을 참조한다. 20개의 통상적인 아미노산의 입체이성질체(예를 들어, D-아미노산), 비천연 아미노산, 예컨대 α , α -이치환 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 및 다른 비통상적인 아미노산은 또한 본원의 폴리펩티드에 대한 적합한 성분일 수 있다. 비통상적인 아미노산의 예에는 4 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, ϵ -N,N,N-트리메틸리신, ϵ -N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, σ -N-메틸아르기닌, 및 다른 유사한 아미노산 및 이미노산(예를 들면, 4-히드록시프롤린)을 포함한다. 본원에서 사용하는 폴리펩티드 표기법에서, 표준 용법 및 관례에 따라서, 좌측 방향은 아미노 말단 방향이고 우측 방향은 카르복시 말단 방향이다.
- [0459] 유사하게, 달리 특정하지 않으면, 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 말단은 5' 말단이고, 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5'방향이라고 한다. 초기 RNA 전사체의 5'에서 3' 방향 부가는 전사 방향을 의미하고 RNA와 동일한 서열을 가지며 RNA 전사체의 5' 말단에 대해 5'인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 "상향 서열"이라고 하고, RNA와 동일한 서열을 가지고 RNA 전사체의 3' 말단에 대해 3'인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 "하향 서열"이라고 한다.
- [0460] 폴리펩티드에 적용되는 바와 같은, 용어 "실질적 동일성"은 예컨대 디폴트 갭을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬시, 2개 펩티드 서열이 적어도 80% 서열 동일성, 일부 구체예에서, 적어도 90% 서열 동일성, 일부 구체예에서, 적어도 95% 서열 동일성, 및 일부 구체예에서, 적어도 99% 서열 동일성을 공유함을 의미한다.
- [0461] 일부 구체예에서, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존성 아미노산 치환에 의해 상이하다.
- [0462] 본원에 기술된 바와 같이, 항체 또는 면역글로불린 분자의 아미노산 서열의 소수 변이는 본원에 포함되는 것으로 간주되나, 단, 아미노산 서열의 변이가 적어도 75%, 일부 구체예에서, 적어도 80%, 90%, 95%, 및 일부 구체

예에서, 99%를 유지한다. 구체적으로, 보존성 아미노산 치환이 고려된다. 보존성 치환은 그들의 측쇄가 관련된 아미노산 패밀리 내에서 일어난다. 유전적으로 코딩된 아미노산은 일반적으로 다음의 패밀리로 나뉜다: (1) 산성 아미노산은 아스파테이트, 글루타메이트이다; (2) 염기성 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘이다; (3) 비극성 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판이다. (4) 비하전 극성 아미노산은 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신이다. 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파라긴, 아스파테이트, 글루타민, 글루타메이트, 히스티딘, 리신, 세린, 및 트레오닌을 포함한다. 소수성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 다른 아미노산 패밀리는 (i) 지방족-히드록시 패밀리에 속하는 세린 및 트레오닌; (ii) 아미드 함유 패밀리에 속하는 아스파라긴 및 글루타민; (iii) 지방족 패밀리에 속하는 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 (iv) 방향족 패밀리에 속하는 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신을 포함한다. 예를 들어, 류신을 이소류신 또는 발린으로, 아스파테이트를 글루타메이트로, 트레오닌을 세린으로의 단리된 치환, 또는 구조적으로 관련된 아미노산으로 아미노산의 유사 치환이 특히 그 치환이 프레임워크 부위 내 아미노산을 포함하지 않으면, 최종 분자의 결합 또는 특성에 주요한 영향이 없을 것임을 예상하는 것은 타당하다. 아미노산 변화가 기능성 펩티드를 생성시키는지 여부는 폴리펩티드 유도체의 비활성을 분석하여 쉽게 결정할 수 있다. 어세이는 본원에 상세하게 설명한다. 항체 또는 면역글로불린 분자의 단편 또는 유사체는 당분야의 숙련가가 쉽게 제조할 수 있다. 단편 또는 유사체의 적합한 아미노 말단 및 카르복시 말단은 기능적 도메인의 경계 근처에서 존재한다. 구조적 및 기능적 도메인은 공공 또는 사유 서열 데이터베이스와 뉴클레오타이드 및/또는 아미노산 서열 데이터를 비교하여 식별할 수 있다. 일부 구체예에서, 컴퓨터화 비교 방법을 사용하여 기지의 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에 존재하는 서열 모티프 또는 예상 단백질 입체형태 도메인을 식별할 수 있다. 기지의 3차원 구조로 폴딩되는 단백질 서열을 식별하는 방법은 알려져 있다. 문헌 [Bowie *et al.* Science 253:164(1991)]을 참조한다. 따라서, 전술한 실시예들은 당분야의 숙련가가 본원에 따라 구조적 및 기능적 도메인을 한정하는데 사용할 수 있는 서열 모티프 및 구조적 입체형태를 인식할 수 있음을 보여준다.

[0463] 적합한 아미노산 치환은 (1) 단백질가수분해에 대한 감수성을 감소시키는 것, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키는 것, (3) 단백질 복합체 형성에 대한 결합 친화성을 변경시키는 것, (4) 결합 친화성을 변경시키는 것, 및 (5) 이러한 유사체의 다른 물리화학적 또는 기능적 특성 부여 또는 개질하는 것들이다. 유사체는 천연 발생 펩티드 서열 이외에 서열의 다양한 유도체를 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일 또는 복수의 아미노산 치환(예를 들면, 보존성 아미노산 치환)은 천연 발생 서열에 만들 수 있다(예를 들어, 분자간 접촉부를 형성하는 도메인(들) 외부의 폴리펩티드의 일부분에). 보존성 아미노산 치환은 부모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시켜서는 안된다(예를 들면, 치환 아미노산은 부모 서열에 존재하는 헬릭스를 파괴하거나, 또는 부모 서열에 특징되는 다른 2차 구조 유형을 파괴해서는 안됨). 당분야에서 인식하는 폴리펩티드 2차 및 3차 구조의 예는 문헌 [Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York(1984))]; [Introduction to Protein Structure(C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y.(1991))]; 및 [Thornton *et al.* Nature 354:105(1991)]에 설명되어 있다.

[0464] 본원에서 사용하는 용어 "폴리펩티드 단편"은 아미노 말단 및/또는 카르복시 말단 결실 및/또는 1 이상의 내부 결실(들)을 갖지만, 나머지 아미노산 서열은 추론된, 예를 들어 전체 길이 cDNA 서열에서 유래된 천연 발생 서열의 상응하는 위치와 동일한 폴리펩티드를 의미한다. 단편은 전형적으로 적어도 5, 6, 8 또는 10개 아미노산 길이, 일부 구체예에서, 적어도 14개 아미노산 길이, 일부 구체예에서, 적어도 20개 아미노산 길이, 일반적으로 적어도 50개 아미노산 길이이고, 일부 구체예에서, 적어도 70개 아미노산 길이이다. 본원에서 사용하는 용어 "유사체"는 적합한 결합 조건 하에서, 표적에 특이적으로 결합하고, 추론된 아미노산 서열의 일부와 실질적으로 동일한 적어도 25개 아미노산의 절편으로 구성된 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 폴리펩티드 유사체는 천연 발생 서열에 대해 보존성 아미노산 치환(또는 부가 또는 결실)을 포함한다. 유사체는 전형적으로 적어도 20개 아미노산 길이, 일부 구체예에서, 적어도 50개 아미노산 길이이거나 또는 이 보다 길고, 종종 전체 길이 천연 발생 폴리펩티드이기만 하면 된다.

[0465] 용어 "제제"는 화학적 화합물, 화학적 화합물의 혼합물, 생물학적 거대분자, 또는 생물학적 재료에서 만든 추출물을 의미하고자 본원에서 사용된다.

[0466] 본원에서 사용하는 용어 "표지" 또는 "표지된"은 예를 들면, 방사성표지된 아미노산의 도입 또는 마킹된 아미딘에 의해 검출할 수 있는 바이오티닐 모이어티의 폴리펩티드(예를 들면, 광학 또는 열량측정 방법으로 검출할 수 있는 효소 활성 또는 형광발광 마커를 함유하는 스트렙타비딘)에 부착을 통한, 검출가능한 마커의 도입을 의미한다. 일정 상황에서, 표지 또는 마커는 치료제일 수도 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지화하는 다양한 방

법이 당분야에 알려져 있고 그것들을 사용할 수 있다. 폴리펩티드에 대한 표지의 예에는 제한없이, 다음의 것들을 포함한다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들면, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광발광성 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란탄계 인광체), 효소 표지(예를 들면, 홀스래디쉬 퍼옥시다아제, p-갈락토시다아제, 루시퍼라아제, 알칼리 포스파타아제), 화학발광성, 바이오티닐 기, 2차 리포터에 의해 인식되는 예정된 폴리펩티드 에피토프(예를 들면, 루신 지퍼 쌍 서열, 2차 항체용 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그). 일부 구체예에서, 표지는 잠재적인 입체 방해물 감소시키도록 다양한 길이의 스페이서 암에 의해 부착된다. 본원에서 사용되는 용어 "약학제 또는 약물"은 환자에게 적절하게 투여시 바람직한 치료 효과를 유도할 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[0467] 본원의 다른 화학 용어는 문헌 [McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco(1985))]에 예시된 바와 같이, 당분야의 통상적인 용법에 따라 사용된다.

[0468] 본원에서 사용하는 "실질적으로 순수"는 대상 종이 존재하는 우세한 종(즉, 물 기준으로 조성물 중에 임의의 다른 개별 종보다 더 풍부하게 존재)임을 의미하고, 일부 구체예에서, 실질적으로 정제된 분획은 대상 종이 존재하는 모든 거대분자 종의 적어도 약 50%(물 기준)를 포함하는 경우의 조성물이다.

[0469] 대체로, 실질적으로 순수한 조성물은 조성물에 존재하는 모든 거대분자 종의 약 80% 이상, 일부 구체예에서, 약 85%, 90%, 95%, 및 99% 이상을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상 종은 조성물이 본질적으로 단일한 거대분자 종으로 이루어지는 경우, 본질적으로 균질하게 정제된다(오염 종은 통상의 검출 방법에 의해 조성물에서 검출할 수 없음).

[0470] 용어 환자는 인간 및 수의학적 피험체를 포함한다.

[0471] 본원의 활성화가능한 항체는 소정 표적, 예를 들면, 인간 표적 단백질에 특이적으로 결합한다. 또한 본원에 기술된 활성화가능한 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 활성화가능한 항체를 포함한다.

[0472] 당분야의 숙련가는 단일클론 항체(예를 들면, 쥐와동물 단일클론 또는 인간화 항체)가 본원에 기술된 방법에서 사용되는 단일클론 항체와 동일한 특이성을 갖는지 여부를 후자가 전자에 결합하는 것을 전자가 방해하는지를 확인하여서, 과도한 실험없이, 결정하는 것이 가능함을 인식하게 된다. 시험되는 단일클론 항체가, 본원의 단일클론 항체에 의한 결합을 감소시킴으로서 확인시켜주는 바와 같이, 본원의 단일클론 항체와 경쟁하면, 2개의 단일클론 항체는 동일하거나, 또는 밀접하게 관련된 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체가 본원의 단일클론 항체의 특이성을 갖는지 여부를 결정하는 대안적인 방법은 본원의 단일클론 항체를 표적과 사전항응반응시킨 후 단일클론 항체를 부가하여서 그 시험되는 단일클론 항체가 표적에 결합하는 능력을 억제하는지 여부를 결정하는 것이다. 시험되는 단일클론 항체가 모든 가능성으로, 억제하면, 본원의 단일클론 항체와 동일하거나, 또는 기능적으로 균등한, 에피토프 특이성을 갖는다.

[0473] 다중특이적 활성화가능한 항체

[0474] 본원은 또한 다중특이적 활성화가능한 항체를 제공한다. 본원에서 제공하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 항원 또는 에피토프를 인식하고, MM의 커플링이 그 표적에 결합하는 항원- 또는 에피토프-결합 도메인의 능력을 감소시키도록 다중특이적 항체의 적어도 하나의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 연결된 적어도 하나의 차폐 모이어티(MM)를 포함하는 다중특이적 항체이다. 일부 구체예에서, MM은 적어도 하나의 MMP 프로테아제에 대한 기질로서 기능하는 절단성 모이어티(CM)를 통해서 다중특이적 항체의 항원- 또는 에피토프-결합 도메인에 커플링된다. 본원에 제공되는 활성화가능한 다중특이적 항체는 순환계에서 안정하고 정상, 즉 건강한 조직이 아닌 치료 및/또는 진단하려는 목적 부위에서 활성화되며, 활성화되면, 상응하는 미개질 다중특이적 항체와 적어도 비슷한 표적과의 결합성을 나타낸다.

[0475] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 면역-이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, 면역 이펙터 세포가 관여하도록 디자인된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, 백혈구가 관여하도록 디자인된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 본원에서 T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체라고도 하는, T 세포가 관여하도록 디자인된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 백혈구, 예컨대 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵구 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 상에 표면 항원을 관여시킨다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 단핵 세포, 예컨대 골수성 단핵 세포이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 본원에서 다중-항원 표적화 활성화가능한 항체라고도 하는,

1 이상의 표적 및/또는 1 이상의 에피토프에 결합하거나 또는 아니면 그와 상호작용하도록 디자인된다. 본원에서 사용하는 용어 "표적" 및 "항원"은 상호교환적으로 사용된다.

[0476]

일부 구체예에서, 본원의 면역 이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, 면역 이펙터 세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, 면역 이펙터 세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, 비면역 이펙터 세포 관여 항체는 암 표적화 항체이다. 일부 구체예에서 비면역 세포 이펙터 항체는 IgG이다. 일부 구체예에서 면역 이펙터 세포 관여 항체는 scFv이다. 일부 구체예에서 표적화 항체(예를 들면, 비면역 세포 이펙터 항체)는 IgG이고 면역 이펙터 세포 관여 항체는 scFv이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 백혈구이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 NK 세포이다. 일부 구체예에서, 면역 이펙터 세포는 골수성 단핵 세포이다.

[0477]

일부 구체예에서, 본원의 T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0478]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하고, 여기서 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0479]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편

및 T-세포 관여 scFv를 포함하고, 여기서 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, T-세포 관여 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제1의, T-세포 관여 표적에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 제1 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0480] 면역 이펙터 세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 구체예에서, 하나의 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 연관된 다른 세포 유형, 예컨대 제한없이 표 1에 열거된 임의의 표적, 예컨대, 제한없이, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3, 또는 CD71(트랜스페린 수용기)의 표면 상에 존재하는 항원이고, 다른 항원은 전형적으로 T-세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포, 예컨대, 제한없이 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA의 표면 상에 존재하는 자극성 또는 억제성 수용기이다. 일부 구체예에서, 항원은 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에 존재하는 자극성 수용기이고, 이러한 자극성 수용기의 예에는 제한없이, CD3, CD27, CD28, CD137(4-1BB라고도 함), GITR, HVEM, ICOS, NKG2D, 및 OX40이 포함된다. 일부 구체예에서, 항원은 T-세포의 표면 상에 존재하는 억제성 수용기이고, 이러한 자극성 수용기의 예에는 제한없이, BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3, 및 NK-발현된 KIR이 포함된다. T-세포 표면 항원에 특이성을 부여하는 항체 도메인은 또한 T-세포 수용기, NK-세포 수용기, 마크로파지 수용기, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포 수용기, 예컨대, 제한없이 B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2, 또는 TNFSF9에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인에 의해 치환될 수도 있다.

[0481] 본원의 일 구체예는 다중특이적 활성화가능한 항체는 암 미세환경에서 활성화가능하고, 항체, 예를 들어 종양 표적 및 효현제 항체에 대한 IgG 또는 scFv, 예를 들어 활성화된 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에 발현된 공자극성 수용기에 대한, IgG 또는 scFv를 포함하고, 이때 암 표적 항체 및/또는 효현제 항체는 차폐된다. 공자극성 수용기의 예에는 제한없이, CD27, CD137, GITR, HVEM, NKG2D, 및 OX40이 포함된다. 이러한 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 종양-연관된 프로테아제에 의해 활성화되면, 그들의 내생성 T 세포 항원 또는 NK-활성화 수용기를 통해 임의의 종양 항원에 반응하는 T 세포의 활성을 강화시키도록 종양-의존적 방식으로 T 세포 또는 NK 세포 발현된 공자극성 수용기를 효과적으로 가교하고 활성화시킨다. 이들 T 세포 또는 NK 세포 공자극성 수용기의 활성화-의존적 성질은 그들의 항원 특이성과 독립적으로 모든 T 세포를 활성화시키지 않고, 종양-특이적 T 세포에 대한 활성화된 다중특이적 활성화가능한 항체의 활성화에 집중된다. 일 구체예에서, 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 공자극성 수용기 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체의 종양 표적-지정된 항체에 의해 인식되는 항원도 발현하지만, 그 활성화는 공수용기 관여의 결여에 의해 제한되는 조직에 존재할 수도 있는 자가-반응성 T 세포의 활성화를 방지하도록 차폐된다.

[0482] 본원의 일 구체예는 T 세포 과자극, 예컨대 제한없이 자가면역 질환 또는 염증성 질환 미세환경을 특징으로 하는 질환에서 활성화가능한 다중특이적 활성화가능한 항체이다. 이러한 다중특이적 활성화가능한 항체는 항체, 예를 들어 자가면역 또는 염증성 질환의 T 세포에 의해 표적화되는 조직에서 발현되는 표면 항원을 포함하는 표적에 대한 IgG 또는 scFv, 및 항체, 예를 들어 T 세포 또는 NK 세포의 표면 상에서 발현되는 억제성 수용기에 대한 IgG 또는 scFv를 포함하고, 여기서 질환 조직 표적 항체 및/또는 T 세포 억제성 수용기 항체 중 적어도 하나는 차폐된다. 억제성 수용기의 예에는 제한없이, BTLA, CTLA-4, LAG3, PD-1, TIGIT, TIM3, 및 NK-발현된 KIR이 포함된다. 자가면역 질환에서 T 세포에 의해 표적화되는 조직 항원의 예에는 제한없이, 다발성 골수종의 미엘린 또는 신경 세포 상에 발현된 표면 항원 또는 제1형 당뇨병의 췌장 섬세포 상에 발현된 표면 항원이 포함된다. 이러한 구체예에서, 자가면역 공격 또는 염증 하의 조직에 위치시 다중특이적 활성화가능한 항체는 그들의 내생성 TCR 또는 활성화 수용기를 통해서 임의의 질환 조직-표적화된 항원에 반응하는 자가반응성 T 세포의 활성을 억제하기 위해 T 세포 또는 NK 세포 억제성 수용기를 활성화시키고 공동관여한다. 일 구체예에서, 적어도 하나 또는 다수의 항체는 역시 표적 항원이 발현될 수 있는 비질환 조직의 T 세포 반응의 억제를 방지하도록 차

폐된다.

[0483]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 엽실론((CD3 ϵ , 본원에서 CD3e 및 CD3이라고도 함) scFv 및 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 이때 항-CD3 ϵ scFv 및/또는 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0484]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3 ϵ scFv 및 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항-CD3 ϵ scFv 및/또는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, CD3 ϵ scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 결합하고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0485]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CD3ε scFv 및 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항-CD3ε scFv 및/또는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이, 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, CD3ε scFv는 CD3ε에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3ε에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0486]

일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3에서 유래된 항-CD3 앵실론(CD3 ϵ) scFv를 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

- [0487] 일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 및 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 및/또는 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링의 CD3 ϵ 에 결합하는 Ab1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.
- [0488] 일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 및 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv 및/또는 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합된 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 암 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, OKT3 scFv 또는 OKT3-유도된 scFv는 CD3 ϵ 에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CD3 ϵ 에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 암 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하며, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2의, 암-관련 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.
- [0489] 일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CTLA-4 scFv를 포함하고, 여기서 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및/또는 항-CTLA-4 scFv 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 CDLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.
- [0490] 일부 구체예에서, T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체는 항-CTLA-4 scFv 및 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항-CTLA-4 scFv 및/또는 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 부분 중 적어도 하나는 차폐된다. 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착된다. 일부 구체예에서, 표적화 IgG 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다. 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 CTLA-4에 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB1)을 포함하고, 여기서 AB1은 MM1의 커플링이 CTLA-4에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM1)에 부착되고, 표적화 항체 IgG 또는 이의 항원 결합 단편은 제2 표적에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB2)을 포함하는 제2 항체 또는 이의 단편을 포함하고, 여기서 AB2는 MM2의 커플링이 제2 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키도록 차폐 모이어티(MM2)에 부착된다.

[0491] 일부 구체예에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 제1 표적 및/또는 제1 에피토프에 결합하는 적어도 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 제2 표적 및/또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구체예에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 표적에 결합한다. 일부 구체예에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 동일한 표적 상의 2 이상의 상이한 에피토프에 결합한다. 일부 구체예에서, 다중 항원 표적화 항체 및/또는 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체는 2 이상의 상이한 표적의 조합 및 동일 표적 상의 2 이상의 상이한 에피토프에 결합된다.

[0492] 일부 구체예에서, IgG를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 차폐된 IgG 가변 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, scFv를 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 차폐된 scFv 도메인을 갖는다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 IgG 가변 도메인 중 적어도 하나는 차폐 모이어티에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 scFv 도메인 중 적어도 하나는 차폐 모이어티에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인과 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 IgG 가변 도메인 중 적어도 하나는 차폐 모이어티에 커플링되고, scFv 도메인 중 적어도 하나는 차폐 모이어티에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인 둘 모두를 가지며, 여기서 각각의 IgG 가변 도메인 및 scFv 도메인은 그 자체의 차폐 모이어티에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 하나의 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 T-세포 표면 항원에 대한 특이성을 갖는다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 하나의 항체 도메인은 표적 항원에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 다른 표적 항원에 대한 특이성을 갖는다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체 중 하나의 항체 도메인은 표적 항원의 에피토프에 대한 특이성을 가지며 다른 항체 도메인은 표적 항원의 다른 에피토프에 대한 특이성을 갖는다.

[0493] 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 카르복실 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 카르복실 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 카르복실 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄의 아미노 말단, IgG 활성화가능한 항체의 경쇄의 아미노 말단, 또는 IgG 활성화가능한 항체의 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 아미노 말단에 융합될 수 있다. 다중특이적 활성화가능한 항체에서, scFv는 IgG 활성화가능한 항체의 1 이상의 카르복실 말단 및 1 이상의 아미노 말단의 임의의 조합에 융합될 수 있다. 일부 구체예에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착하여 차폐한다. 일부 구체예에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFv의 항원 결합 도메인에 부착하여 차폐한다. 일부 구체예에서, 절단성 모이어티(CM)에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 IgG의 항원 결합 도메인에 부착하여 차폐하고 절단성 모이어티(CM)에 연결된 차폐 모이어티(MM)는 적어도 하나의 scFc의 항원 결합 도메인에 부착하여 차폐한다.

[illegible]

CH2-CH3)₂; (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂; (VL*-L3-VH*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂; 또는 (VL-CL-L4-VL*-L3-VH*-L2-CM-L1-MM)₂; (VH*-L3-VL*-L4-VH-CH1-CH2-CH3)₂, 여기서 VL 및 VH는 IgG에 포함된, 제1 특이성의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 나타내고; VL* 및 VH*는 scFv에 포함된, 제2 특이성의 가변 도메인을 나타내며; L1은 차폐 모이어티(MM) 및 절단성 모이어티(CM)를 연결하는 링커 펩티드이고; L2는 절단성 모이어티(CM), 및 항체를 연결하는 링커 펩티드이며; L3은 scFv의 가변 도메인을 연결하는 링커 펩티드이고; L4는 제2 특이성 항체에 제2 특이성 항체를 연결하는 링커 펩티드이며; CL은 경쇄 불변 도메인이고; CH1, CH2, CH3은 중쇄 불변 도메인이다. 제1 및 제2 특이성은 임의의 항원 또는 에피토프에 대한 것이다.

[0495] T-세포 관여 다중특이적 활성화가능한 항체의 일부 구체예에서, 하나의 항원은 전형적으로 종양 세포 또는 질환과 회합된 다른 세포 유형의 표면 상에 존재하는 항체이고, 예컨대 제한없이, 표 1에 열거된 임의의 표적, 예컨대 제한없이, EGFR, erbB2, EpCAM, Jagged, PD-L1, B7H3, 또는 CD71(트랜스페린 수용기)이고, 다른 항원은 전형적으로, T-세포, 자연 살해(NK) 세포, 골수성 단핵 세포, 마크로파지, 및/또는 다른 면역 이펙터 세포의 표면 상에 존재하는 자극성(본원에서는 활성화라고도 함) 또는 억제성 수용기이며, 예컨대 제한없이 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137(TNFRSF9라고도 함), CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA이다. T 세포 표면 항원에 대한 특이성을 부여하는 항체 도메인은 또한 T-세포 수용기, NK-세포 수용기, 마크로파지 수용기, 및/또는 면역 이펙터 세포 수용기, 예컨대, 제한없이 B7-1, B7-2, B7H3, PD-L1, PD-L2, 또는 TNFSF9에 결합하는 리간드 또는 리간드 도메인에 의해 치환될 수 있다. 다중 항원 표적화 활성화가능한 항체의 일부 구체예에서, 하나의 항원은 표 1에 열거된 표적 군에서 선택되고, 다른 항원은 표 1에 열거된 표적 군에서 선택된다.

[0496] 일부 구체예에서, 표적화 항체는 항-EGFR 항체이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v5이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v4이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 EGFR과의 결합에 특이적인 C225v6이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 항-Jagged 항체이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 인간 및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2와의 결합에 특이적인 4D11이다. 일부 구체예에서, 표적화 항체는 인간 및 마우스 Jagged 1 및 Jagged 2와의 결합에 특이적인 4D11v2이다.

[0497] 일부 구체예에서, 표적화 항체는 활성화가능한 항체의 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, scFv(들)는 프로-scFv의 형태일 수 있다(예를 들면, WO 2009/025846, WO 2010/081173을 참조함).

[0498] 일부 구체예에서, scFv는 CD3 ϵ 과의 결합에 특이적이고, CD3 ϵ 에 결합하는 항체 또는 이의 단편, 예를 들면, CH2527, FN18, H2C, OKT3, 2C11, UCHT1, 또는 V9이거나 또는 그로부터 유도된다. 일부 구체예에서, scFv는 CTLA-4(본원에서는 CTLA 및 CTLA4라고 함)와의 결합에 특이적이다.

[0499] 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GGGSGGGSGSGGGSGGGSGGGGSGGGEIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ
QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGGSSPLTF
GGGTKVEIKRSGGSTITSYNVYYTKLSSSGTQVQLVQVQTGGGVVQPGRSLRLSCAASGSTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCATNSLYWYFDLWGRGTLVTVSSAS (서열번호 692)

[0500]

[0501] 일부 구체예에서, 항-CTLA-4 scFv는 서열번호 692의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0502] 일부 구체예에서, 항-CD3 ϵ scFv는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GGGSGGGSGSGGGSGGGSGGGGSGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVK
QRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARY
YDDHYCLDYWGQGTTLTVSSGGGGSGGGSGGGGSGGQIVLTQSPAISASPGKEKVTMTCSAS
SSVSVMNWWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAPHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEDAATYYC
QQWSSNPFTFGSGTKLEINR (서열번호 693)

[0503]

[0504] 일부 구체예에서, 항-CD3 ϵ scFv는 서열번호 693의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

- [0505] 일부 구체예에서, scFv는 1 이상의 T-세포, 1 이상의 NK-세포 및/또는 1 이상의 마크로파지와 결합에 대해 특이적이다. 일부 구체예에서, scFv는 B7-H4, BTLA, CD3, CD4, CD8, CD16a, CD25, CD27, CD28, CD32, CD56, CD137, CTLA-4, GITR, HVEM, ICOS, LAG3, NKG2D, OX40, PD-1, TIGIT, TIM3, 또는 VISTA로 이루어진 군에서 선택된 표적과의 결합에 대해 특이적이다.
- [0506] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 작용제는 치료제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 구체예에서, 작용제는 링커를 통해 다중특이적 활성화가능한 항체에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 적어도 하나의 uPA-절단성 기질 서열 또는 적어도 하나의 매트립타제-절단성 기질 서열을 포함하는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 링커는 비절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 마이크로튜불 억제제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 4에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이로로벤조디아제핀이다.
- [0507] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.
- [0508] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 천연적으로 1 이상의 디설피드 결합을 함유한다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 1 이상의 디설피드 결합을 포함하도록 조작될 수 있다.
- [0509] 본원은 또한 본원에 기술된 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 비롯하여, 이들 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양하여 다중특이적 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 이러한 핵산 분자를 포함한다. 일부 구체예에서, 세포는 이러한 벡터를 포함한다.
- [0510] 본원은 (a) 다중특이적 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 다중특이적 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계, 및 (b) 다중특이적 활성화가능한 항체를 회수하는 단계에 의해서 다중특이적 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0511] 본원은 또한 적어도 제1 표적 또는 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체 및/또는 다중특이적 활성화가능한 항체 조성물을 제공하고, 여기서 적어도 AB1는 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되거나 또는 아니면 부착되어서, MM1의 커플링이 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시킨다. 일부 구체예에서, MM1은 프로테아제, 예를 들면, 피험체에서 치료 부위 또는 진단 부위에서 AB1의 표적과 공동 국재하는 프로테아제에 대한 기질을 포함하는 제1 절단성 모이어티(CM1) 서열을 통해 AB1에 커플링된다. 본원에서 제공하는 다중특이적 활성화가능한 항체는 순환계에서 안정하고, 요법 및/또는 진단의 의도하는 부위에서 활성화되지만 정상, 즉 건강한 조직에서는 그렇지 않으며, 활성화되는 경우, 상응하는, 미개질된 다중특이적 항체와 적어도 비슷한 AB1의 표적에 대한 결합을 나타낸다.
- [0512] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 MM1과 CM1 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0513] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 CM1과 AB1 사이에 연결 펩티드를 포함한다.
- [0514] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 제1 연결 펩티드(LP1) 및 제2 연결 펩티드(LP2)를 포함하고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 일부는 미절단된 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: MM1-LP1-CM1-LP2-AB1 또는 AB1-LP2-CM1-LP1-MM1. 일부 구체예에서, 2개의 연결 펩티드는 서로 동일할 필요는 없다.
- [0515] 일부 구체예에서, LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GSGGS)_n$ (서열번호 385) 및 $(GGGS)_n$ (서열번호

386)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 of LP1 또는 LP2 중 적어도 하나는 GGSG(서열번호 387), GGSGG(서열번호 388), GSGSG(서열번호 389), GSGGG(서열번호 390), GGGSG(서열번호 391), 및 GSSSG(서열번호 392)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0516] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 제1 표적 또는 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(AB1) 및 제2 표적 또는 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항체 또는 이의 항원-결합 단편(AB2)을 포함한다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 각각은 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scAb, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 및 단일 도메인 경쇄 항체로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 각각은 설치류(예를 들어, 마우스 또는 래트), 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 단일클론 항체이다.
- [0517] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 각각은 그 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대한 평형 해리 상수가 약 100 nM 또는 그 이하이다.
- [0518] 일부 구체예에서, MM1은 그 상응하는 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크다.
- [0519] 일부 구체예에서, MM1은 그 상응하는 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않다.
- [0520] 일부 구체예에서, MM1은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단된 상태인 경우 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대해 그 상응하는 AB를 방해하지 않거나 또는 AB와 경쟁하지 않는다.
- [0521] 일부 구체예에서, MM1은 길이가 약 2 내지 40개 아미노산인 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 길이가 40개 아미노산 이하인 폴리펩티드이다.
- [0522] 일부 구체예에서, MM1은 상응하는 AB의 표적과는 상이한 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0523] 일부 구체예에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50%를 넘지 않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25%를 넘지 않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, MM1은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10%를 넘지 않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0524] 일부 구체예에서, MM1의 커플링은 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대해서 MM1에 커플링시 AB의 해리 상수 (K_d)가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 MM1에 커플링되지 않은 경우 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0525] 일부 구체예에서, MM1의 커플링은 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대해서 MM1에 커플링시 AB의 해리 상수 (K_d)가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 MM1에 커플링되지 않은 경우 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0526] 일부 구체예에서, MM1의 커플링은 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대해서 MM1에 커플링시 AB의 해리 상수 (K_d)가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 MM1에 커플링되지 않은 경우 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0527] 일부 구체예에서, MM1의 커플링은 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대해서 MM1에 커플링시 AB의 해리 상수 (K_d)가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 MM1에 커플링되지 않은 경우 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0528] 일부 구체예에서, MM1의 커플링은 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대해서 MM1에 커플링시 AB의 해리 상수 (K_d)가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 MM1에 커플링되지 않은 경우 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0529] 일부 구체예에서, MM1은 본원에 개시된 MM에서 선택된 아미노산 서열이다.
- [0530] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 다중특이적 활성화가능한 항체가 미절단된 상태인 경우 그 표적에 대한 AB2의 결합을 억제하는 적어도 제2 차폐 모이어티(MM2), 및 AB2에 커플링된 제2 절단성 모이어티

(CM2)를 포함하고, 여기서 CM2는 제2 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, CM2는 15개 아미노산 이하의 길이의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 제2 프로테아제는 조직에서 제2 표적 또는 에피토프와 공동 국재하고, 여기서 제2 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 제2 프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM2를 절단한다. 일부 구체예에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 조직에서 제1 표적 또는 에피토프 및 제2 표적 또는 에피토프와 공동 국재한다. 일부 구체예에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 동일한 프로테아제이다. 일부 구체예에서, CM1 및 CM2는 동일한 프로테아제에 대한 상이한 기질이다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 상이한 프로테아제이다. 일부 구체예에서, 제1 프로테아제 및 제2 프로테아제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된 상이한 프로테아제이다.

- [0531] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각, 예를 들어 MM1 및 적어도 MM2는 그 상응하는 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크다.
- [0532] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 그 상응하는 AB에 결합하기 위한 평형 해리 상수가 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 평형 해리 상수보다 크지 않다.
- [0533] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 다중특이적 활성화가능한 항체가 절단된 상태인 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프와의 결합에 대한 그 상응하는 AB를 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는다.
- [0534] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 길이가 약 2 내지 40개 아미노산의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 길이가 40개 아미노산을 넘지않는 폴리펩티드이다.
- [0535] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 상응하는 AB의 표적과 상이한 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0536] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 50%를 넘지 않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 25%가 넘지 않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 MM 각각은 상응하는 AB의 임의의 천연 결합 파트너와 10%를 넘지않게 동일한 폴리펩티드 서열을 갖는다.
- [0537] 일부 구체예에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링 시 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 20배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0538] 일부 구체예에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링 시 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 40배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0539] 일부 구체예에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링 시 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 100배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0540] 일부 구체예에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링 시 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 1000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0541] 일부 구체예에서, 각각의 MM의 커플링은 MM에 커플링 시 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 해리 상수(K_d)가 MM에 커플링되지 않을 경우 그 상응하는 표적 또는 에피토프에 대한 AB의 K_d 보다 적어도 10,000배 크도록 그 표적 또는 에피토프에 결합하는 상응하는 AB의 능력을 감소시킨다.
- [0542] 일부 구체예에서, 각각의 MM은 본원에 개시된 MM에서 선택된 아미노산 서열이다.
- [0543] 일부 구체예에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 uPA 및 마트립타제에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단된다. 일부 구체예에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열,

표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 표 8A-8J에 나타난 코어 CM 공통 서열 중 하나를 기반으로 하는 확장된 공통 서열로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 확장된 공통 서열은 표 9A-9J-3에 나타난 공통 서열, 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열, 표 10A-10D에 나타난 코어 CM 공통 서열의 아속, 표 11A-11D에 나타난 공통 서열이다.

- [0544] 일부 구체예에서, CM1 및/또는 CM2 중 적어도 하나는 서열번호 163-267로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0545] 일부 구체예에서, 제1 절단성 모이어티(CM1) 서열을 절단하는 프로테아제는 조직에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB1의 표적과 공동 국제하고, 이 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM1을 절단한다.
- [0546] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 1 이상의 절단성 모이어티 서열을 포함하고, 적어도 하나의 절단성 모이어티 서열을 절단하는 프로테아제는 조직에서 다중특이적 활성화가능한 항체의 AB 영역의 적어도 하나의 표적과 공동 국제하고, 프로테아제는 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 다중특이적 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다.
- [0547] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 2배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단 상태에서는, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0548] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 3배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0549] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 4배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0550] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 5배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0551] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 10배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0552] 일부 구체예에서, 각각의 CM, 예를 들어, CM1 및 적어도 CM2는 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB의 평형 해리 상수보다 적어도 20배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0553] 일부 구체예에서, 각각의 CM은 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 40배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0554] 일부 구체예에서, 각각의 CM은 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 50배 큰 평형 해리 상수로 일어나게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.
- [0555] 일부 구체예에서, 각각의 CM은 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 100배 큰 평형 해리 상수로 일어나

게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.

[0556] 일부 구체예에서, 각각의 CM은 미절단된 상태에서, AB 영역 중 하나의 표적에 대한 다중특이적 활성화가능한 항체의 결합이 그 표적에 대한 미개질된 AB 결합의 평형 해리 상수보다 적어도 200배 큰 평형 해리 상수로 일어나 게 감소되는 반면, 절단된 상태에서, AB가 그 표적에 결합하도록 다중특이적 활성화가능한 항체에 위치된다.

[0557] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 CM은 길이가 최대 15개 아미노산인 폴리펩티드이다.

[0558] 일부 구체예에서, 다중특이적인 활성화가능한 항체의 하나 이상의 CM은 서열번호 163-267로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 다른 CM은 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406)을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 CM은 아미노산 서열 LSGRSDNH(서열번호 406)을 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 절단성 모이어티는 특이적 프로테아제, 예를 들면 다중특이적인 활성화가능한 항체의 하나 이상의 표적과 공동 국제하는 것으로 알려진 프로테아제와 사용하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들면, 본원의 다중특이적인 활성화가능한 항체에 사용하기 적합한 절단성 모이어티는 적어도 프로테아제 예컨대 우로키나제, 레구마인, 및/또는 마트립타제(본원에서 또한 MT-SP1 또는 MTSP1이라고도 함)에 의해 절단된다. 일부 구체예에서, 적합한 절단성 모이어티는 서열번호 163-267로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다.

[0559] 일부 구체예에서, 하나의 CM은 uPA 및 마트립타제에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 다른 CM은 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 uPA, 레구마인, 마트립타제, ADAM17, BMP-1, TMPRSS3, TMPRSS4, 호중구 엘라스타제, MMP-7, MMP-9, MMP-12, MMP-13, 및 MMP-14로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 카텡신, 예컨대, 제한없이, 카텡신 S이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각각의 CM은 uPA(우로키나제 플라스미노겐 활성화인자), 레구마인 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 uPA를 포함한다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 레구마인을 포함한다. 일부 구체예에서, 프로테아제는 마트립타제를 포함한다.

[0560] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 적어도 2종의 프로테아제에 대한 기질이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 적어도 2종의 프로테아제에 대한 기질이고, 이때 프로테아제 중 하나는 uPA 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택되고 다른 프로테아제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체의 적어도 하나의 CM은 uPA, 레구마인 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 2종의 프로테아제에 대한 기질이다.

[0561] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 제1 CM(CM1) 및 제2 CM(CM2)을 포함한다. 일부 구체예에서, CM1 및 CM2는 MM을 AB에 연결하는 단일 절단성 링커의 일부이다. 일부 구체예에서, CM1은 MM1을 AB1에 연결하는 절단성 링커의 일부이고, CM2는 MM2를 AB2에 연결하는 개별 절단성 링커의 일부이다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2개보다 많은 CM을 포함한다. 일부 구체예에서, 이러한 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 CM 및 2 이상의 MM을 포함한다. 일부 구체예에서, CM1 및 CM2는 15개 아미노산 이하의 길이인 각각의 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM 중 적어도 하나는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM 중 적어도 하나는 uPA, 레구마인, 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택된 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, 제1 CM은 표적 조직에서 uPA, 레구마인, 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택된 제1 절단제에 의해 절단되고, 제2 CM은 표적 조직에서 제2 절단제에 의해 절단된다. 일부 구체예에서, 다른 프로테아제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표 7에 열거된 것들로 이루어진 군에서 선택된 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 uPA, 레구마인, 및 마트립타제로 이루어진 군에서 선택된 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 효소에 대한 상이한 기질이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표 7에 열거된 군에서 선택된 동일한 프로테아제이고, 제1 CM 및 제2 CM은 동일한 기질이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 상이한 프로테아제이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표 7에 나타난 것들로 이루어진 군에서 선택된 상이한 프로테아제이다. 일부 구체예에서, 제1 절단제 및 제2 절단제는 표적 조직 내에 공동 국제한다. 일부 구체예에서, 제1 CM 및 제2 CM은 표적 조직에서 적어도 하나의 절단제에 의해 절단된다.

[0562] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 활성화 또는 절단 상태에서, 활성화된 다중특이적 활성화가능한 항체가 프로테아제가 CM을 절단한 후 LP2 및/또는 CM 서열 중 적어도 일부를 포함하는 경쇄 아미노산 서열을 포함하도록 프로테아제에 노출되고 그에 의해 절단된다.

- [0563] 본원은 또한 적어도 표적에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하는 다중특이적 활성화가능한 항체를 포함하는 조성물 및 방법을 제공하고, 여기서 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 제1 AB는 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM1)에 커플링된다. 일부 구체예에서, 각각의 AB는 각 표적에 대한 그 상응하는 AB의 능력을 감소시키는 MM에 커플링된다. 예를 들면, 이중특이적 활성화가능한 항체의 구체예에서, AB1은 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되고, AB2는 그 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 AB 영역을 포함하고, 이러한 구체예에서, AB1은 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 제1 차폐 모이어티(MM1)에 커플링되고, AB2는 그 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 커플링되며, AB3은 그 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 차폐 모이어티(MM3)에 커플링되고, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각 AB에 대해서도 마찬가지이다.
- [0564] 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 프로테아제에 대한 기질인 적어도 하나의 절단성 모이어티(CM)를 더 포함하고, 여기서 CM은 MM을 AB에 연결시킨다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 적어도 표적에 특이적으로 결합하는 제1 항체 또는 항체 단편(AB1) 및 제2 항체 또는 항체 단편(AB2)을 포함하고, 여기서 적어도 다중특이적 활성화가능한 항체의 제1 AB는 그 표적에 결합하는 AB1의 능력을 감소시키는 차폐 모이어티(MM1)에 제2 절단성 모이어티(CM1)를 통해 커플링된다. 일부 이중특이적 활성화가능한 항체의 구체예에서, AB1은 CM1을 통해 MM1에 커플링되고, AB2는 제2 절단성 모이어티(CM2)를 통해 그 표적에 결합하는 AB2의 능력을 감소시키는 제2 차폐 모이어티(MM2)에 커플링된다. 일부 구체예에서, 다중특이적 활성화가능한 항체는 2 이상의 AB 영역을 포함하고, 이들 구체예의 일부에서, AB1은 CM1을 통해 MM1에 커플링되고, AB2는 CM2를 통해 MM2에 커플링되고, AB3은 제3 절단성 모이어티(CM3)를 통해, 그 표적에 결합하는 AB3의 능력을 감소시키는 제3 차폐 모이어티(MM3)에 커플링되며, 다중특이적 활성화가능한 항체의 각 AB에 대해 그러하다.
- [0565] 비결합 입체 모이어티 또는 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너를 갖는 활성화가능한 항체
- [0566] 본원은 또한 비결합 입체 모이어티(NB) 또는 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너(BP)를 포함하는 활성화가능한 항체를 제공하고, 여기서 BP는 활성화가능한 항체로 NB를 동원하거나 또는 아니면 끌어당긴다. 본원에서 제공하는 활성화가능한 항체는, 예를 들면, 비결합 입체 모이어티(NB), 절단성 링커(CL) 및 표적에 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체; 비결합 입체 모이어티에 대한 결합 파트너(BP), CL 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체; 및 NB가 동원된 BP, CL 및 표적에 결합하는 AB를 포함하는 활성화가능한 항체를 포함한다. 활성화가능한 항체의 CL 및 AB에 NB가 공유적으로 연결되거나 또는 활성화가능한 항체의 CL 및 AB에 공유 연결된 BP와의 상호작용에 의해 회합된 활성화가능한 항체를 본원에서는 "NB-함유 활성화가능한 항체"라고 한다. 활성화가능한 또는 전환가능한 활성화가능한 항체가 이 활성화가능한 항체가 억제되거나, 차폐되거나 또는 미절단된 상태(즉, 제1 입체형태)일 때 표적에 결합하는 제1 수준을 나타내고, 활성화가능한 항체가 미억제, 미차폐 및/또는 절단된 상태(즉, 제2 입체형태, 즉, 활성화된 항체)일 때, 표적에 대한 결합의 제2 수준을 나타내는 것을 의미하고, 여기서 표적 결합의 제2 수준은 표적 결합의 제1 수준보다 크다. 활성화가능한 항체 조성물은 통상의 항체 요법제와 비교하여 높은 생체이용률 및 보다 호의적인 생분포성을 나타낼 수 있다.
- [0567] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 AB가 차폐되지 않거나 또는 아니면 그러한 부위의 결합을 억제하지 않으면 비치료 및/또는 비진단 부위에서의 결합으로 인한 독성 및/또는 부정적인 부작용을 감소시켜 제공한다.
- [0568] 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드이고; CL은 효소에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이며; CL은 미절단된 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단 상태에서, NB가 표적의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 본원 전반에서 사용하는 용어 폴리펩티드는 거대 폴리펩티드, 전체 길이 단백질 및 이의 단편을 포함하는, 적어도 2개 아미노산 잔기를 포함하는 임의의 폴리펩티드를 의미하고, 용어 폴리펩티드는 단쇄 폴리펩티드에 제한되지 않으며, 다중 유닛, 예를 들어 다중 사슬, 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 폴리펩티드가 짧은 길이, 예를 들면 총 50개 미만 아미노산인 경우, 용어 펩티드 및 폴리펩티드는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 폴리펩티드가 긴 길이, 예를 들어 50개 아미노산 이상인 경우, 용어 폴리펩티드 및 단백질은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0569] 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합

하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하며; (ii) CL은 효소, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 최대 50개 아미노산 길이의 폴리펩티드이고; (iii) CL은 미절단된 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단된 상태에서, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 예를 들면, CL은 최대 15개 아미노산 길이, 최대 20개 아미노산 길이, 최대 25개 아미노산 길이, 최대 30개 아미노산 길이, 최대 35개 아미노산 길이, 최대 40개 아미노산 길이, 최대 45개 아미노산 길이, 최대 50개 아미노산 길이, 10-50개 아미노산 범위의 길이, 15-50개 아미노산 범위의 길이, 20-50개 아미노산 범위의 길이, 25-50개 아미노산 범위의 길이, 30-50개 아미노산 범위의 길이, 35-50개 아미노산 범위의 길이, 40-50개 아미노산 범위의 길이, 45-50개 아미노산 범위의 길이, 10-40개 아미노산 범위의 길이, 15-40개 아미노산 범위의 길이, 20-40개 아미노산 범위의 길이, 25-40개 아미노산 범위의 길이, 30-40개 아미노산 범위의 길이, 35-40개 아미노산 범위의 길이, 10-30개 아미노산 범위의 길이, 15-30개 아미노산 범위의 길이, 20-30개 아미노산 범위의 길이, 25-30개 아미노산 범위의 길이, 10-20개 아미노산 범위의 길이, 또는 10-15개 아미노산 범위의 길이이다.

[0570] 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CL은 효소, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (iii) CL은 미절단된 상태에서, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단된 상태에서, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않고; (v) 활성화가능한 항체는 미절단 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB-CL-AB 또는 AB-CL-NB.

[0571] 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 (i) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않는 폴리펩티드를 포함하고; (ii) CL은 효소, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (iii) CL은 미절단된 상태에서, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단된 상태에서, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며, 미절단된 활성화가능한 항체의 NB는 표적에 결합하는 AB의 능력을 표적에 결합하는 절단된 AB의 능력과 비교하여 적어도 50%, 예를 들면, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 100% 만큼 감소시키며; (iv) NB는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 표적에 결합하는 AB의 능력 감소는 예를 들어, 본원에 기술된 검정법 또는 시험관내 표적 변위 검정법, 예를 들면, PCT 공개 특허 출원 WO 2009/025846 및 WO 2010/081173에 기술된 검정법을 사용해 결정한다.

[0572] 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 비결합 입체 모이어티(NB)에 대한 결합 파트너(BP); 절단성 링커(CL); 및 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(AB)을 포함하고, 여기서 BP는 그에 노출된 NB에 결합하는 폴리펩티드이고; NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; CL은 효소, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; CL은 미절단 상태에서 NB 존재시, NB는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단된 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않으며, BP는 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치하고; NB 및 BP는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는다. 이러한 구체예의 일부 예에서, 활성화가능한 항체의 BP는 경우에 따라 NB에 결합한다. 일 구체예에서, NB는 생체내에서 활성화가능한 항체의 BP에 의해 동원된다.

[0573] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 조성물로 작용제화된다. 이들 구체예의 일부에서, 조성물은 또한 NB를 포함하고, 여기서 NB는 BP, CL, 및 AB를 포함하는 활성화가능한 항체와 함께 작용제화된다. 이러한 구체예의 일부예에서, BP는 알부민 결합 펩티드, 피브리노겐 결합 펩티드, 피브로넥틴 결합 펩티드, 헤모글로빈 결합 펩티드, 트랜스페린 결합 펩티드, 면역글로불린 도메인 결합 펩티드, 및 다른 혈청 단백질 결합 펩티드로 이루어진 군에서 선택된다.

[0574] 임의의 이들 활성화가능한 항체의 일부예에서, NB는 가용성, 구형 단백질이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, NB는 혈류에서 순환하는 단백질이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, NB는 알부민, 피브리노겐, 피브로넥틴, 헤모글로빈, 트랜스페린, 면역글로불린 도메인, 및 다른 혈청 단백질로 이루어진 군에서 선택된다.

[0575] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, CL은 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한

기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 프로테아제는 조직에서 공동 국제한다. 프로테아제는 활성화가능한 항체가 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CL을 절단한다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, CL은 최대 50개 아미노산 길이의 폴리펩티드이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, CL은 최대 15개 아미노산 길이, 예를 들어, 3개 아미노산 길이, 4개 아미노산 길이, 5개 아미노산 길이, 6개 아미노산 길이, 7개 아미노산 길이, 8개 아미노산 길이, 9개 아미노산 길이, 10개 아미노산 길이, 11개 아미노산 길이, 12개 아미노산 길이, 13개 아미노산 길이, 14개 아미노산 길이, 또는 15개 아미노산 길이인 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0576] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 미절단된 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB-CL-AB, AB-CL-NB, BP-CL-AB 또는 AB-CL-BP. 활성화가능한 항체가 BP를 포함하고 활성화가능한 항체가 상응하는 NB의 존재 하에 있는 구체예에서, 활성화가능한 항체는 미절단된 상태에서 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 갖는다: NB:BP-CM-AB 또는 AB-CM-BP:NB, 여기서 ":"은 NB와 BP 사이의 상호작용, 예를 들어 결합을 나타낸다.

[0577] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 소정 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고 단일클론 항체, 도메인 항체, 단쇄, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, scFv, scab, dAb, 단일 도메인 중쇄 항체, 또는 단일 도메인 경쇄 항체이다. 일부 구체예에서, 표적에 결합하는 이러한 항체 또는 이의 면역학적 활성 단편은 마우스, 다른 설치류, 키메라, 인간화 또는 완전 인간 단일클론 항체를 포함한다.

[0578] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역 및 본원에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 본원에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역, 및 본원에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역의 조합을 포함한다.

[0579] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 또한 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 작용제는 치료제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 항신생물제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 일부 구체예에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 비절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 마이크로투블 억제제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오크르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이롤로벤조디아제핀이다.

[0580] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 또한 검출가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 모이어티는 진단제이다.

[0581] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 또한 스페이서를 포함한다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 또한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 신호 펩티드는 스페이서를 통해 활성화가능한 항체에 접합된다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 스페이서는 활성화가능한 항체의 MM에 직접 연결된다.

[0582] 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체보다 길며, 예를 들어, 활성화가능한 항체의 pK는 상응하는 항체보다 길다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 상응하는 항체와 유사하다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 15일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 11일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 9일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8일이다. 일부 구체

예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 7일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6일이다. 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 5일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 2일이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 24시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 20시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 18시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 16시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 14시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 12시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 10시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 8시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 6시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 4시간이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체의 혈청 반감기는 유기체에 투여시 적어도 3시간이다.

[0583] 본원은 또한 임의의 이들 활성화가능한 항체를 코딩하는 단리된 핵산 분자를 비롯하여, 단리된 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원은 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양하여 활성화가능한 항체를 생산하는 방법을 제공하고, 여기서 세포는 이러한 핵산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 세포는 이러한 벡터를 포함한다.

[0584] 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않을 시 표적에 대한 AB의 K_d 보다 크다. 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 해리 상수(K_d)는 표적에 대한 부모 AB의 K_d 보다 크다. 예를 들면, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 K_d 는 표적에 대한 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 K_d 또는 부모 AB의 K_d 보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 100,000-1,000,000, 또는 100,000-10,000,000배 크다. 반대로, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 결합 친화성보다 낮거나 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 낮다. 예를 들면, 표적에 대한 NB-함유 활성화가능한 항체의 결합 친화성은 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 결합 친화성 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합 친화성보다 적어도 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000, 50,000, 100,000, 500,000, 1,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 50,000,000 또는 그 이상, 또는 5-10, 10-100, 10-1,000, 10-10,000, 10-100,000, 10-1,000,000, 10-10,000,000, 100-1,000, 100-10,000, 100-100,000, 100-1,000,000, 100-10,000,000, 1,000-10,000, 1,000-100,000, 1,000-1,000,000, 1000-10,000,000, 10,000-100,000, 10,000-1,000,000, 10,000-10,000,000, 또는 100,000-1,000,000배 낮다.

[0585] NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재하에 있는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB-함유 활성화가능한 항체가 표적 존재 하에 있는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 AB의 결합 또는 표적에 대한 부모 AB의 결합과 비교하여, 표적에 결합하는 NB-함유 활성화가능한 항체의 능력은 시험관내 및/또는 생체내에서 측정시 예를 들면, 적어도 2, 4, 6, 8, 12, 28, 30, 36, 48, 60, 72, 84, 또는 96시간, 또는 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 또는 180일, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 또는 그 이상 동안 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 심지어 100% 감소된다.

[0586] NB-함유 활성화가능한 항체가 표적은 존재하지만 개질체(예를 들면, 프로테아제 또는 다른 효소)는 존재하지 않는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 경우의 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB-함유 활성화가능한 항체는 표적은 존재하지만 개질체(예를 들면, 프로테아제, 다른 효소, 환원제, 또는 빛)는 존재하지 않는 경우, 표적에 대한 AB의 특이적 결합은 표적에 대한 부모 AB의 특이적 결합과 비교하여 감소되거나 또는 억제된다. NB 또는 NB:BP와 회합되지 않은 AB의 결합 또는 표적에 대한

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

[0587] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체 접합체를 생성하도록 AB에 접합된 작용제를 포함한다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 구체예에서, 작용제는 치료제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 진단제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 검출가능한 마커이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 구체예에서, 작용제는 항신생물제이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 구체예에서, 작용제는 독소 또는 이의 단편이다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 구체예에서, 작용제는 링커를 통해 AB에 접합된다. 활성화가능한 항체 접합체의 일부 구체예에서, 링커는 절단성 링커이다. 일부 구체예에서, 작용제는 비절단성 링커를 통해 AB에 접합된다. 일부 구체예에서, 작용제는 마이크로튜블 억제제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 핵산 손상제, 예컨대 DNA 알킬레이터 또는 DNA 인터칼레이터, 또는 다른 DNA 손상제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 표 3에 열거된 군에서 선택된 작용제이다. 일부 구체예에서, 작용제는 돌라스타틴이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 아우리스타틴 E 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD)이다. 일부 구체예에서, 작용제는 메이탄시노이드 또는 메이탄시노이드 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 DM1 또는 DM4이다. 일부 구체예에서, 작용제는 듀오카르마이신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 칼리케아미신 또는 이의 유도체이다. 일부 구체예에서, 작용제는 파이로벤조디아제핀이다.

[0588] 임의의 이들 활성화가능한 항체 구체예의 일부예에서, 활성화가능한 항체는 이중-표적 결합 활성화가능한 항체이다. 이러한 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 동일하거나 또는 상이한 표적에 결합할 수 있는 2개의 AB를 함유한다. 특정 구체예에서, 이중-표적화 활성화가능한 항체는 이중특이적 항체 또는 항체 단편을 함유한다.

[0589] 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적 중 하나 또는 둘 모두와 표적 조직 내에 공동 국재하는, 절단제, 예를 들어 매트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의한 CL 절단성을 갖도록 디자인된다. 동일하거나 또는 상이한 표적에 대한 1 이상의 AB를 갖는 이중 표적 결합 활성화가능한 항체는 1 이상의 CL을 갖도록 디자인될 수 있으며, 이대 제1 CL은 제1 표적 조직의 절단제에 의해 절단가능하고 제2 CL은 제2 표적 조직의 절단제에 의해 절단가능하며, 1 이상의 표적이 활성화가능한 항체의 AB에 결합한다. 일 구체예에서, 제1 및 제2 표적 조직은 공간적으로 분리되며, 예를 들어 유기체에서 상이한 부위에 존재한다. 일 구체예에서, 제1 및 제2 표적 조직은 일시적으로 분리된 동일 조직, 예를 들면 2가지 상이한 시점에서 동일한 표적, 예를 들면, 제1 시점은 조직이 초기 종양이고, 제2 시점은 조직이 후기 종양인 경우이다.

[0590] 본원은 또한 본원에 기술된 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본원은 또한 이들 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 본원에 기술된 활성화가능한 항체는 활성화가능한 항체의 발현을 유도하는 조건 하에서 세포를 배양하여 생성되며, 이때 세포는 이들 핵산 분자 또는 벡터를 포함한다.

[0591] 본원은 또한 활성화가능한 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 방법은 (a) 활성화가능한 항체의 발현이 일어나는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 (i) 비결합 입체 모이어티(NB); (ii) 절단성 링커(CL); 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, 이때 (1) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; (2) CL은 효소, 예를 들어 매트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이며; (3) CL은 미절단된 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (4) NB가 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0592] 일부 구체예에서, 상기 방법은 (a) 활성화가능한 항체의 발현이 일어나는 조건 하에서 활성화가능한 항체를 코딩하는 핵산 구성체를 포함하는 세포를 배양하는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 (i) 비결합 입체 모이어티 (NB)에 대한 결합 파트너(BP); (ii) 절단성 링커(CL); 및 (iii) 표적에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편(AB)을 포함하고, 이때 (1) NB는 AB에 특이적으로 결합하지 않고; (2) CL은 효소, 예를 들어 매트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 대한 기질(S)을 포함하는 폴리펩티드이고; (3) CL은 NB가 존재하는 미절단된 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하고, 절단 상태에서, NB가 표적에 대한 AB의 결합을 방

해하지 않고, BP가 표적에 대한 AB의 결합을 방해하지 않도록 위치되며; (4) NB 및 BP는 효소에 의한 CL의 절단을 억제하지 않는 것인 단계; 및 (b) 활성화가능한 항체를 회수하는 단계를 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 활성화가능한 항체의 BP는 NB에 결합된다.

[0593] 접합된 항체 및 활성화가능한 항체를 포함하는 CM-함유 분자의 용도

[0594] 본원에 따른 치료 독립체는 접합된 담체, 부형제, 및 개선된 이송, 전달, 내성 등을 제공하도록 작용제에 도입되는 다른 작용제와 투여됨을 이해한다. 다수의 적절한 작용제를 모든 약제사에게 알려진 처방서에서 확인할 수 있다: 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences(15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))]을 참조하고, 이 문헌 내에서 Blaug, Seymour의 87장을 특히 참조한다. 이들 작용제는 예를 들면, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온 또는 음이온) 함유 소포체(예컨대, Lipofectin™), DNA 접합체, 무수 흡착 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션, 에멀션 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 임의의 전술한 혼합물은 본원에 다른 치료 및 요법에서 적절한데, 단 작용제 중의 활성 성분은 작용제에 의해 활성화되지 않고, 작용제는 투여 경로에 대해 생리학적으로 상용성이고 내성이 있다. 예를 들어, 문헌 [Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000)], [Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000)], [Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci.89(8):967-78 (2000)], [Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)] 및 약제사에게 잘 알려진 작용제, 부형제 및 담체에 관련된 추가적인 정보에 대한 상기 문헌내의 인용들을 참조한다.

[0595] CM-함유 분자, 예컨대 비제한적인 예로서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 본원의 치료 작용제는 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 예방하거나, 치료하거나 또는 완화시키는데 사용된다. 예를 들면, CM-함유 분자, 예를 들어 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하는 본원의 치료 작용제는 염증, 염증성 질병, 자가면역 질환 및/또는 암 또는 다른 신생물성 병태를 치료하거나 또는 완화시키는데 사용된다. 일부 구체예에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양 또는 혈액학적 악성암이다. 일부 구체예에서, 암은 표적이 발현되는 고형 종양이다. 일부 구체예에서, 암은 표적이 발현되는 혈액학적 악성암이다. 일부 구체예에서, 표적은 실질 조직(예를 들면, 암에서, 장기 또는 조직의 기능(들)을 수행하는 장기 또는 조직의 일부) 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 표적은 세포, 조직, 또는 장기 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 표적은 기질(즉, 세포, 조직, 또는 장기의 결합 지지 프레임워크) 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 표적은 골아세포 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 표적은 내피(맥관구조) 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 표적은 암 기질 세포 상에서 발현된다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체가 접합된 작용제는 마이크로투블 억제제이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체가 접합된 작용제는 핵산 손상제이다.

[0596] 예방, 완화 또는 치료의 유효성은 표적 발현 및/또는 활성화, 예컨대, 예를 들면 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병을 진단하거나 또는 치료하는 임의의 공지된 방법과 관련되어 결정한다. 피험체의 생존율 연장 또는 피험체에서 표적 발현 및/또는 활성화, 예를 들면 이상 표적 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 질병의 진행 지연은 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체가 임상적 혜택을 부여함을 의미한다.

[0597] CM-함유 분자, 예를 들면 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 관여되는 원리 및 고려사항을 비롯하여 성분 선택의 지침은 예를 들면, 문헌 [Remington : The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaro, et al., editors) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995]; [Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994]; 및 [Peptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New York]을 참조한다.

[0598] 항체 단편이 사용되는 일부 구체예에서, 표적 단백질의 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 최소 단편이 선택된다. 예를 들면, 항체의 가변-영역 서열을 기반으로, 펩티드 분자는 표적 단백질 서열에 결합하는 능력을 보유하게 디자인될 수 있다. 이러한 펩티드는 화학적으로 합성하고/하거나 재조합 DNA 기술에 의해 생성시킬 수 있다(예를 들면, 문헌 [Marasco et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 7889-7893 (1993)]을 참조함). 작용제는 또한 치료하려는 특정 징후에 필요한 1 이상의 활성 화합물, 예를 들면, 일부 구체예에서 서로 부정적인 영향을

미치지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수도 있다. 일부 구체예에서, 또는 뿐만 아니라, 조성물은 그 기능을 강화하는 작용제, 예컨대, 예를 들면, 세포독성제, 사이토카인, 화학요법제, 또는 성장 억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도하는 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적합하게 존재한다.

[0599] 활성 성분은 또한 예를 들면, 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합법에 의해 제조된 미세캡슐, 예를 들면, 각각 콜로이드 약물 전달제(예를 들면, 리포솜, 알부민 미세구, 미세에멀션, 나노입자, 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀션 중 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미세캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 미세캡슐에 포획될 수 있다.

[0600] 생체내 투여에 사용하고자 하는 작용제는 멸균되어야만 한다. 이는 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 수행된다.

[0601] 지속 방출형 조제물을 제조할 수 있다. 지속 방출 조제물의 적합한 예는 항체를 함유하는 고형 소수성 중합체의 반투과 매트릭스를 포함하고, 이러한 매트릭스는 성형 물품, 예를 들어 필름, 또는 미세캡슐의 형태이다. 지속 방출 매트릭스의 예에는 폴리에스테르, 히드로겔(예를 들면, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산 및 γ 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사용 미세구), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산이 포함된다. 중합체 예컨대 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산은 100일 동안 분자를 방출시킬 수 있는 반면, 일부 히드로겔은 보다 짧은 기간 동안 단백질을 방출시킨다.

[0602] 일부 구체예에서, CM-함유 분자, 예를 들어 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 함유한다. 온전한 항체, 또는 이의 단편(예를 들어, Fab, scFv, 또는 F(ab)₂)이 사용된다. 프로브 또는 항체와 관련된 용어 "표지된"은 검출가능한 물질을 프로브 또는 항체에 커플링(즉, 물리적으로 연결)에 의한 프로브 또는 항체의 직접 표지화를 비롯하여, 직접 표지된 다른 시약과의 반응성에 의한 프로브 또는 항체의 간접 표지화를 포함하고자 한다. 간접 표지화의 예는 형광발광적으로 표지된 2차 항체를 사용한 1차 항체의 검출 및 형광발광적으로 표지된 스트렙타비딘으로 검출할 수 있도록 바이오틴으로 DNA 프로브의 말단 표지화를 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은 피험체에서 단리한 조직, 세포 및 생물학적 유체를 비롯하여 피험체 내에 존재하는 조직, 세포 및 유체를 포함하고자 한다. 따라서, 용어 "생물학적 샘플"의 용법에는 혈액 및 혈청, 혈장, 또는 림프를 포함한 혈액의 분획 또는 성분이 포함된다. 즉, 본원의 검출 방법은 시험관내와 생체내에서 생물학적 샘플 내 분석 mRNA, 단백질, 또는 게놈 DNA를 검출하는데 사용된다. 예를 들면, 분석 mRNA의 검출을 위한 시험관내 기술은 노던 혼성화법 및 인시츄 혼성화법을 포함한다. 분석 단백질의 검출을 위한 시험관내 기술은 효소 연결된 면역흡착 검정법(ELISA), 웨스턴 블랏법, 면역침강법, 면역화학 염색법, 및 면역형광법을 포함한다. 분석 게놈 DNA를 검출하기 위한 시험관내 기술은 서던 혼성화법을 포함한다. 면역검정법을 수행하기 위한 절차들은 예를 들면, 문헌 ["ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology", Vol. 42, J. R. Crowther (Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995]; ["Immunoassay", E. Diamandis and T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996]; 및 ["Practice and Theory of Enzyme Immunoassays", P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985]에 설명되어 있다. 또한, 분석 단백질의 검출을 위한 생체내 기술은 피험체에 표지된 항-분석 단백질 항체를 도입시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 항체는 피험체에서 그 존재 및 위치를 표준 영상화 기술에 의해 검출할 수 있는 방사능 마커로 표지될 수 있다.

[0603] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 또한 다양한 진단 및 예방 작용제에서 유용하다. 일 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급한 질병 중 1 이상이 발병될 위험성이 있는 환자에게 투여된다. 상기 언급한 질병 중 1 이상에 대한 환자 또는 장기의 소인은 유전자형, 혈청학적, 또는 생화학적 마커를 사용해 결정할 수 있다.

[0604] 본원의 일부 구체예에서, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기 언급된 질병 중 1 이상과 연관된 임상 징후를 진단받은 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 임상 징후의 효과를 완하시키거나 또는 반전시키기 위해 투여된다.

[0605] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 또한 환자 샘플에서 표적의 검출에 유용하고 따라서 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본원의 항체 및/또는 활성화가능한 항체, 및 이의 접합된 형태는 환자 샘플에서 표적 수준을 검출하기 위한 시험관내 검정법, 예를 들어 ELISA에서 사용된다.

- [0606] 일 구체예에서, 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 고형 지지체(예를 들어, 마이크로타이터 플레이트의 웰(들)) 상에 고정된다. 고정된 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 임의의 표적에 대한 포획 항체로서 작용한다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에, 고형 지지체를 세정하고 블로킹제 예컨대 우유 단백질 또는 알부민으로 처리하여 분석물의 비특이적 흡착을 방지한다.
- [0607] 이후에 웰을 항원을 함유하는 것으로 의심되는 시험 샘플, 또는 항원의 표준량을 함유하는 용액으로 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들어 병리학의 진단법으로 여겨지는 순환 항원 수준을 갖는 것으로 의심되는 피험체 유래의 혈청 샘플이다. 시험 샘플 또는 표준물을 세정한 후, 고형 지지체를 검출가능하게 표지된 2차 항체로 처리한다. 표지된 2차 항체는 검출 항체로 작용한다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 시험 샘플 중 표적 항원의 농도는 표준 샘플에서 전개된 표준 곡선과 비교하여 결정된다.
- [0608] 시험관내 진단 검정법에서 본원의 항체, 및 이의 접합된 형태를 사용해 얻은 결과를 기초로, 표적 항원의 발현 수준을 기반으로 피험체에서 질환의 병기를 확인하는 것이 가능함을 이해할 것이다. 소정 질환의 경우, 혈액 샘플을 질환 진행의 다양한 병기, 및/또는 질환의 치료적 처치의 다양한 시점에서 진단된 피험체로부터 채취한다. 각 진행 병기 또는 요법에 대해 통계적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플 개체군을 사용하여, 각 병기의 특징으로 여겨지는 항원의 농도 수준을 지정한다.
- [0609] 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 또한 진단 및/또는 영상화 방법에서 사용할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 인시츄 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 생체외 방법이다. 예를 들면, 효소적 절단성 CM을 갖는 활성화가능한 항체는 CM을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정 숙주 유기체의 소정 세포 또는 조직 중에서 측정된 활성화된 항체의 축적량(즉, 활성화가능한 항체의 절단에 의한 항체)을 통해 효소 활성(또는, 일부 구체예에서, 디설피드 결합의 환원을 제공할 수 있는 것과 같은 높은 환원 전위 환경)의 생체내 검출(예를 들어, 정성적 또는 정량적)을 포함하는, 진단에서 사용할 수 있다. 이러한 활성화된 항체의 축적량은 조직이 효소 활성(또는 CM의 성질에 좌우되는 높은 환원 전위)을 발현할 뿐만 아니라 조직이 활성화된 항체가 결합하는 표적을 발현함을 의미한다.
- [0610] 예를 들면, CM은 종양 부위, 바이러스 또는 박테리아 감염 부위 생물학적으로 제한된 부위(예를 들어, 종기, 장기 등) 등에 존재하는 마르립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제에 대한 기질이도록 선택될 수 있다. AB는 표적 항원에 결합하는 것일 수 있다. 본원에 개시된 방법을 사용하거나, 또는 적절하다면 당업자에게 친숙한 방법을 사용하여, 검출가능한 표지(예를 들어, 형광발광성 표지 또는 방사능 표지 또는 방사성트레이서)는 항체 및/또는 활성화가능한 항체의 AB 또는 다른 영역에 접합될 수 있다. 적합한 검출가능한 표지는 상기 스크리닝 방법의 내용에서 설명하였고 추가적인 특정예를 이하에 제공한다. 그 활성이 관심 질환 조직에서 상승된 마르립타제 및 uPA에서 선택된 적어도 하나의 프로테아제와 함께, 질환 상태의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 사용하여, 활성화가능한 항체는 효소에 특이적인 CM이 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 또는 질환 조직에서 보다 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성(예를 들면, 자이모겐 형태이거나 또는 억제제와의 복합체로 존재)인 조직에 비해 질환 조직에 대해 높은 결합율을 나타낸다. 소형 단백질 및 펩티드는 신장 여과계에 의해 혈액으로부터 신속하게 제거되고, CM에 특이적인 효소는 검출가능한 수준으로 존재하지 않기 때문에(또는 비 질환 조직에서 더 낮은 수준으로 존재하거나 또는 불활성 입체형태로 존재하기 때문에), 질환 조직에서 활성화된 항체의 축적은 비 질환 조직에 비해 강화된다.
- [0611] 다른 예에서, 활성화가능한 항체는 샘플 내 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 내 효소의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 다른 예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플 내 환원 상태의 존재를 검출(정성적으로 또는 정량적으로)하는데 사용될 수 있다. 이들 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해서, 활성화가능한 항체는 검출가능하게 표지되고, 지지체(예를 들어, 고형 지지체, 예컨대 고형 또는 비드)에 결합될 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 일부분에 위치할 수 있으며, 예를 들어, 검출가능한 표지는 절단이 일어날 때까지 검출가능하지 않은 소광된 형광발광성 표지 또는 다른 표지일 수 있다. 검정법은 예를 들면, 절단이 일어나기에 충분한 시간 동안 효소 및/또는 환원제를 함유하는 것으로 의심되는 샘플과 고정된, 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체와 접촉시킨 후, 과량의 샘플 및 오염물을 제거하기 위해 세척하여 수행된다. 샘플 내 절단제(예를 들어, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재는 샘플과 접촉시키기 전 활성화가능한 항

체의 검출가능한 신호의 변화, 예를 들어 샘플 내 절단제에 의한 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 검출가능한 신호의 존재 및/또는 증가에 의해 평가된다.

- [0612] 이러한 검출 방법은 절단시 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출을 제공하도록 적합화될 수 있다. 따라서, 검정법은 절단제의 존재 또는 부재 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 평가하도록 적합화될 수 있다. 절단제의 존재 또는 부재는 상기 기술한 바와 같은 활성화가능한 항체의 검출가능한 표지의 존재 및/또는 증가에 의해 검출될 수 있고, 표적의 존재 또는 부재는 예를 들어, 검출가능하게 표지된 항-표적 항체의 사용에 의해, 표적-AB 복합체의 검출을 통해 검출할 수 있다.
- [0613] 활성화가능한 항체는 또한 예를 들어, 프로테아제 절단, 및 특정 표적과의 결합에 의해 활성화가능한 항체 활성화의 검증을 위한 인시츄 영상법에서 유용하다. 인시츄 영상법은 생물학적 샘플 예컨대 세포 배양물 또는 조직 절개부에서 단백질가수분해 활성 및 표적의 위치를 알 수 있는 기술이다. 이 기술을 사용하여, 검출가능한 표지(예를 들어, 형광발광성 표지)의 존재를 기반으로 소정 표적과의 결합 및 단백질가수분해 활성 둘 모두를 확인하는 것이 가능하다.
- [0614] 이들 기술은 질환 부위(예를 들어, 종양 조직) 또는 건강한 조직에서 유래된 임의의 냉동 세포 또는 조직을 사용하는데 유용하다. 이들 기술은 또한 신선한 세포 또는 조직 샘플에 유용하다.
- [0615] 이들 기술에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표지된다. 검출가능한 표지는 형광발광성 염료(예를 들어, 형광단, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), Alexa Fluor® 표지), 근적외선(NIR) 염료(예를 들어, Qdot® nanocrystals), 콜로이드 금속, 헵텐, 방사능 마커, 바이어틴, 증폭 시약 예컨대 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들어, 홀스래디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼리 포스파타제)를 포함한다.
- [0616] 표지된, 활성화가능한 항체와 항온반응시킨 샘플 중 표지의 검출은 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 마르립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제를 함유하고 있음을 시사한다. 일부 구체예에서, 마르립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제의 존재는 광범위 스펙트럼 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 프로테아제에 특이적인 작용제, 예를 들면 항체 예컨대 프로테아제 마르립타제에 특이적이고 마르립타제의 단백질가수분해 활성을 억제하는, A11을 사용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 2010년 11월 11일 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2010/129609을 참조한다. 광범위 스펙트럼 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 보다 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 접근법을 사용하여 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 마르립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제를 동정할 수 있다. 일부 구체예에서, 표적의 존재는 표적에 특이적인 작용제, 예를 들어, 다른 항체를 사용해 확인하거나, 또는 검출가능한 표지는 미표지된 표적과 경쟁할 수 있다. 일부 구체예에서, 미표지된 활성화가능한 항체는 표지된 2차 항체 또는 보다 복잡한 검출계에 의한 검출과 함께 사용될 수 있다.
- [0617] 유사한 기술이 또한 피험체, 예를 들어 인간을 포함한 포유동물에서 형광발광성 신호의 검출이 질환 부위가 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 마르립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제를 함유함을 시사하는 생체내 영상화에 유용하다.
- [0618] 이들 기술은 또한 활성화가능한 항체의 프로테아제-특이적 CM을 기반으로 다양한 세포, 조직, 및 유기체에서 프로테아제 활성의 검출, 동정 또는 특징규명을 위한 키트에서 및/또는 시약으로서 유용하다.
- [0619] 본원은 다양한 진단 및/또는 예방 지표에서 항체 및/또는 활성화가능한 항체를 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 본원은 피험체에서 관심 표적 및 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마르립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 이때 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고, AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며; (b) 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 샘플에 존재함을 의미하고, 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 샘플에서 부재하고/하거나 충분히

존재하지 않음을 의미하는 것인 단계에 의한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되며, 이러한 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0620] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 샘플을 관심 표적, 예를 들어 상기 표적 존재 하에서 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고, AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며; (b) 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 이때 피험체 또는 샘플 내 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 샘플에 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플에 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제가 피험체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하는 것인 단계에 의한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 것은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행하며, 이러한 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0621] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM) 및 관심 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하는 활성화가능한 항체를 포함하고, 이때 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않고, AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니며; (b) 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하거나, 또는 경쟁하지 않고, (ii) 피험체 또는 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하며, 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 피험체 또는 샘플에 절단제가 존재함을 의미하고 피험체 또는 샘플에 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 존재한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0622] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법으로서, (i) 피험체 또는 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인(AB), 및 검출가능한 표지를 포함하고, 미절단된, 비활성화 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며 AB의 천연 결합 파트너의 개질형이 아니고, 미절단된, 비활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된, 활성화 상태에서, MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않으며, 검출가능한 표지는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 일부분에 위치하는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 샘플에 검출가능한 표지

의 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않음을 의미하고, 피험체 또는 샘플 중 검출가능한 표지의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 샘플에 절단제가 존재함을 의미하는 것인 단계에 의한다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행하고, 상기 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0623] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표지의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 여기서 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들어, 치료제가 접합된 활성화가능한 항체) 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제 및 표적이 존재함을 의미하고 피험체 또는 생물학적 샘플에 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 표적 결합 및/또는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미한다.

[0624] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 표적 존재 하에서 활성화가능한 항체와 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는 단계, 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 여기서 피험체 또는 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하는 단계에 의한다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단된 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단된(즉, 비활성화된) 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며; (b) 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 미절단된(즉, 활성화된) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 차폐 모이어티에 부착된다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 프로테아제 절단 부위의 N-말단에 절단성 모이어티에 부착된다. 일부 구체예에서, AB의 단일 항원 결합 부위는 차폐된다. 본원의 항체가 적어도 2개의 항원 결합 부위를 갖는 일부 구체예에서, 적어도 하나의 항원 결합 부위는 차폐되고 적어도 하나의 항원 결합 부위는 차폐되지 않는다. 일부 구체예에서 모든 항원 결합 부위는 차폐된다. 일부 구체예에서, 측정 단계는 검출가능한 표지를 포함하는 2차 시약의 사용을 포함한다.

[0625] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표지의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이 키트는 적어도 표적 존재하에서 활성화가능한 항체와 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 포함하며, 여기서 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준을 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 존재함을 의미하고 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미한다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제, 예를 들어 마트립타제 및 uPA에서 선택된 프로테아제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 여기서 미절단된(즉, 비활성화된) 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 이때 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며; (b) 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된(즉, 활성화된) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의

특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 차폐 모이어티에 부착된다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 프로테아제 절단 부위에 N-말단에 절단성 모이어티에 부착된다. 일부 구체예에서, AB의 단일 항원 결합 부위는 차폐된다. 일부 구체예에서 본원의 항체는 적어도 2개의 항원 결합 부위를 가지며, 적어도 하나의 항원 결합 부위는 차폐되고, 적어도 하나의 항원 결합 부위는 차폐되지 않는다. 일부 구체예에서 모든 항원 결합 부위는 차폐된다. 일부 구체예에서, 측정 단계는 검출가능한 표지를 포함하는 2차 시약의 사용을 포함한다.

[0626] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 상기 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 상기 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 일부분 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서 표적 결합 및/또는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준이 없음은 절단제가 피험체 또는 생물학적 샘플에 검출가능한 수준으로 존재함을 의미한다.

[0627] 본원은 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) 피험체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 일부 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하는 것인 단계, 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 표적 결합 및/또는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플 중 활성화된 활성화가능한 항체의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미하는 것인 단계에 의한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은, 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 미절단(즉, 비활성화)된 상태의 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 여기서 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며; (b) 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된(즉, 활성화된) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 이러한 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.

[0628] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제 및 표적의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플을 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 검출가능한 수준은 절단제, 표적 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서 표적 결합 및/또는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출될 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다.

- [0629] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법을 제공하고 이 방법은 (i) 피험체 또는 생물학적 샘플을 활성화가능한 항체와 접촉시키는 단계로서, 상기 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 일부 상에 위치하는 검출가능한 표지를 포함하는 것인 단계; 및 (ii) 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 수준을 측정하는 단계로서, 피험체 또는 생물학적 샘플의 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 부재하고/하거나 검출가능한 수준으로 충분히 존재하지 않아서, 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단이 피험체 또는 생물학적 샘플을 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 피험체 또는 생물학적 샘플에 절단제가 존재함을 의미한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은, 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다. 이러한 활성화가능한 항체는 차폐 모이어티(MM), 절단제에 의해 절단되는 절단성 모이어티(CM), 및 표적에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 이의 단편(AB)을 포함하고, 여기서 미절단된(즉, 비활성화된) 활성화가능한 항체는 다음과 같은 N-말단에서 C-말단으로의 구조적 배열을 포함하고: MM-CM-AB 또는 AB-CM-MM; 이때 (a) MM은 표적에 대한 AB의 결합을 억제하는 펩티드이고, MM은 AB의 천연 발생 결합 파트너의 아미노산 서열을 갖지 않으며; (b) 미절단된 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하고, 절단된(즉, 활성화된) 상태의 활성화가능한 항체의 MM은 표적에 대한 AB의 특이적 결합을 방해하지 않거나 또는 그와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플에서 활성화가능한 항체의 수준 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 이러한 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.
- [0630] 본원은 또한 피험체 또는 샘플에서 관심 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공하고, 이러한 키트는 적어도 피험체 또는 생물학적 샘플과 접촉시키는데 사용하기 위한 본원에 기술된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 피험체 또는 생물학적 샘플에서 활성화된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 수준을 검출하기 위한 수단을 포함하고, 상기 활성화가능한 항체는 CM의 절단 후 방출되는 활성화가능한 항체의 일부분 상에 위치한 검출가능한 표지를 포함하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 검출가능한 수준은 절단제, 표적, 또는 절단제와 표적 둘 모두가 피험체 또는 생물학적 샘플에 부재하고/하거나 충분히 존재하지 않아서, 표적 결합 및/또는 활성화가능한 항체의 프로테아제 절단을 피험체 또는 생물학적 샘플을 검출할 수 없음을 의미하고, 피험체 또는 생물학적 샘플에서 검출가능한 표지의 감소된 검출가능한 수준은 절단제 및 표적이 피험체 또는 생물학적 샘플에 존재함을 의미한다. 검출가능한 표지의 감소된 수준은, 예를 들면, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 및/또는 약 100%의 감소이다.
- [0631] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 영상화제, 조영제, 효소, 형광발광성 표지, 발색단, 염료, 1 이상의 금속 이온, 또는 리간드-기반 표지를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 영상화제는 방사성 동위원소를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 방사성 동위원소는 인듐 또는 테크네튬이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 조영제는 요오드, 가돌리늄 또는 철 산화물을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 효소는 스타디쉬 퍼옥시다제, 알칼리 포스파타제, 또는 β -갈락토시다제를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 형광발광성 표지는 노란색 형광발광성 단백질(YFP), 청록색 형광발광성 단백질(CFP), 녹색 형광발광성 단백질(GFP), 개질된 적색 형광발광성 단백질(mRFP), 적색 형광발광성 단백질 tdimer2(RFP tdimer2), HCRED, 또는 유로피움 유도체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 발광성 표지는 N-메틸아크리듐 유도체를 포함한다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 표지는 Alexa Fluor[®] 표지, 예컨대 Alex Fluor[®] 680 또는 Alexa Fluor[®] 750을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 리간드-기반 표지는 바이오틴, 아비딘, 스트렙타비딘 또는 1 이상의 헵텐을 포함한다.
- [0632] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 피험체는 포유동물이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 피험체는 인간이다. 일부 구체예에서, 피험체는 인간이외의 포유동물, 예컨대 인간이외의 영장류, 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개, 말), 농장 동물, 작업 동물, 또는 동물원 동물을 포함한다. 일부 구체예에서, 피험체는 설치류

이다.

- [0633] 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체내 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 인시츄 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 생체의 방법이다. 이들 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 시험관내 방법이다.
- [0634] 일부 구체예에서, 인시츄 영상법 및/또는 생체내 영상법은 치료하려는 환자를 식별하는 방법에서 유용하다. 예를 들면, 인시츄 방법에서, 활성화가능한 항체는 적절한 위치, 예를 들어 종양 부위에서 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 갖는 환자들을 식별하기 위해 환자 샘플을 스크리닝하는데 사용된다.
- [0635] 일부 구체예에서, 인시츄 영상법은 본원의 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 아니면 세련하는데 사용된다. 예를 들면, 표적(예를 들어, 그 표적) 및 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 둘 모두에 대해 양성(예를 들어, 질환 부위에서 활성화된 항체가 축적)으로 검사된 환자는 이러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로서 식별된다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 중 하나 또는 둘 모두에 대해 음성으로 검사된 환자는 다른 요법 형태에 적합한 후보자로 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함한 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 환자는 이 환자가 양성으로 검사된 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다.
- [0636] 일부 구체예에서 생체내 영상법을 사용해 본원의 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 아니면 세련하는데 사용된다. 예를 들면, 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 둘 모두에 대해 양성(예를 들어, 질환 부위에서 활성화된 항체가 축적)으로 검사된 환자는 이러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로서 식별된다. 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로서 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)를 동정할 때까지 상이한 CM을 포함한 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 다음으로 환자는 양성으로 검사된 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다.
- [0637] 상기 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 상기 방법 또는 키트는 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 아니면 세련하는데 사용된다. 예를 들면, 이들 방법에서 검사된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 둘 모두에 대해 양성으로 검사된 환자는 이러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하기 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 검사된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 둘 모두에 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로서 식별된다. 일부 구체예에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함한 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 표적(예를 들어, 그 표적) 중 하나에 음성으로 검사된 환자는 그러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로 식별된다. 일부 구체예에서, 표적(예를 들어, 그 표적) 중 하나에 대해 음성으로 검사된 환자는 그러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자가 아닌 것으로 식별된다. 일부 구체예에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 치료제가 접합된 활성화가능한 항체이다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 작용제에 접합되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 검출가능한 표지는 AB 상에 위치한다. 일부 구체예에서, 피험체 또는 샘플 중 활성화가능한 항체 수준의 측정은 활성화된 항체에 특이적으로 결합하는 2차 시약을 사용해 수행되고, 이러한 시약은 검출가능한 표지를 포함한다. 일부 구체예에서, 2차 시약은 검출가능한 표지를 포함하는 항체이다.
- [0638] 일부 구체예에서, 방법 또는 키트를 사용해 본원의 항-표적 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들어, 치료제가 접합된 활성화가능한 항체)로 치료하는데 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세련한 후, 이를 필요로하는 피험체에게 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여하여 치료한다. 예를 들면, 이들 방법에서 시험된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 절단성 모

이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적들(예를 들어, 그 표적) 둘 모두에 양성으로 검사된 환자는 이러한 CM을 포함하는 이러한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체로 치료하기 적합한 후보자로서 식별되고, 이 환자는 이후 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체의 치료 유효량을 투여받는다. 유사하게, 이들 방법을 사용해 검사한 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적(예를 들어, 그 표적) 중 하나 또는 둘 모두에 대해 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 환자는 치료에 적합한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체로 검사된다. 일부 구체예에서, 환자는 이 환자가 양성으로 검사된 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 치료 유효량을 투여받는다.

[0639] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, MM은 길이가 약 4 내지 40개 아미노산인 펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 링커 펩티드를 포함하고, 이러한 링커 펩티드는 MM과 CM 사이에 위치한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 링커 펩티드를 포함하고, 이러한 링커 펩티드는 AB와 CM 사이에 위치한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체는 제1 링커 펩티드(L1) 및 제2 링커 펩티드(L2)를 포함하고, 제1 링커 펩티드는 MM과 CM 사이에 위치하고, 제2 링커 펩티드는 AB와 CM 사이에 위치한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, L1 및 L2 각각은 길이가 약 1 내지 20개 아미노산인 펩티드이고, L1 및 L2 각각은 동일한 링커일 필요는 없다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, L1 및 L2 중 하나 또는 둘 모두는 글리신-세린 중합체를 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 (GS)_n, (GSGGS)_n(서열번호 385) 및 (GGGS)_n(서열번호 386)(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 식 (GGS)_n(여기서, n은 적어도 하나의 정수임)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, L1 및 L2 중 적어도 하나는 Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 387), Gly-Gly-Ser-Gly-Gly(서열번호 388), Gly-Ser-Gly-Ser-Gly(서열번호 389), Gly-Ser-Gly-Gly-Gly(서열번호 390), Gly-Gly-Gly-Ser-Gly(서열번호 391), 및 Gly-Ser-Ser-Ser-Gly(서열번호 392)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0640] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, AB는 본원에 제시된 교차 반응성 항체 서열에서 선택된 항체 또는 항체 단편 서열을 포함한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, AB는 Fab 단편, scFv 또는 단쇄 항체(scAb)를 포함한다.

[0641] 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, 절단제는 표적과 피험체 또는 샘플에 공동 국재하는 프로테아제이고, CM은 이 프로테아제에 대한 기질로 기능하는 폴리펩티드이며, 여기서 프로테아제는 활성화가능한 항체가 이 프로테아제에 노출시 활성화가능한 항체의 CM을 절단한다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, CM은 길이가 최대 15개 아미노산인 폴리펩티드이다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, CM은 AB의 N-말단에 커플링된다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, CM은 AB의 C-말단에 커플링된다. 이들 방법 및 키트의 일부 구체예에서, CM은 AB의 VL 사슬의 N-말단에 커플링된다.

[0642] 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 진단 및 예방 작용제에서 사용된다. 일 구체예에서, 활성화가능한 항체는 상기에 언급한 염증, 염증성 질병, 암 또는 다른 질병 중 1 이상이 발병될 위험이 있는 환자에게 투여된다.

[0643] 상기 언급한 질병 중 1 이상에 대한 환자 또는 장기의 소인은 유전자형, 혈청학적 또는 생화학적 마커를 사용해 결정할 수 있다.

[0644] 본원의 일부 구체예에서, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 상기에 언급한 질병 중 1 이상과 연관된 임상적 징후가 진단된 인간 개체에게 투여된다. 진단 시, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체를 투여하여 임상 징후의 효과를 완화시키거나 또는 역전시킨다.

[0645] 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서 표적의 검출에 유용하고 따라서 진단제로서 유용하다. 예를 들면, 본원의 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 환자 샘플에서 표적 수준을 검출하기 위한 시험관내 검정법, 예를 들어, ELISA에 사용된다.

[0646] 일 구체예에서, 본원의 활성화가능한 항체는 고정 지지체(예를 들어, 마이크로타이터 플레이트의 웰(들))에 고정된다. 고정화된 활성화가능한 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 임의 표적에 대한 포획 항체로 작용한다. 고정된 항체를 환자 샘플과 접촉하기 전에, 고정 지지체를 세정하고 블로킹제 예컨대 우유 단백질 또는 알부민

으로 처리하여 분석물의 비특이적 흡착을 방지한다.

- [0647] 이후에, 웰을 항원을 함유하는 것으로 의심되는 시험 샘플, 또는 항원의 표준량을 함유하는 용액으로 처리한다. 이러한 샘플은 예를 들어, 병리학적 진단으로 여겨지는 순환 항원의 수준을 가질 것으로 의심되는 피험체 유래의 혈청 샘플이다. 시험 샘플 또는 표준물을 세정한 후, 고형 지지체를 검출가능하게 표지된 2차 항체로 처리한다. 표지된 2차 항체는 검출 항체로 작용한다. 검출가능한 표지의 수준을 측정하고, 시험 샘플 내 표적 항원의 농도는 표준 샘플에서 전개된 표준 곡선과 비교하여 결정한다.
- [0648] 시험관내 진단 검정법에서 본원의 항체를 사용해 얻은 결과를 기초로, 표적 항원의 발현 수준을 기반으로 피험체의 질환을 병기 구분하는 것이 가능함을 이해한다. 소정 질환에서, 혈액 샘플은 질환 진행의 다양한 병기, 및/또는 질환의 치료적 처치의 다양한 시점에 진단된 환자에서 채취한다. 질환 또는 요법의 각 병기에 대해 통계적으로 유의한 결과를 제공하는 샘플 개체군을 사용해, 각 병기의 특징으로 여겨질 수 있는 항원의 농도 범위를 지정한다.
- [0649] 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체는 또한 진단 및/또는 영상 방법에서 사용할 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 시험관내 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 생체내 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 인시츄 방법이다. 일부 구체예에서, 이러한 방법은 생체외 방법이다. 예를 들면, 효소 절단성 CM을 갖는 활성화가능한 항체는 CM을 절단할 수 있는 효소의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 이러한 활성화가능한 항체는 소정 숙주 유기체의 소정 세포 또는 조직에서 활성화된 항체(즉, 활성화가능한 항체의 절단에 의한 항체)의 측정된 축적을 통해서 효소의 활성(또는, 일부 구체예에서, 예컨대 디설피드 결합의 환원을 제공할 수 있는 높은 환원 전위 환경)의 생체내 검출(예를 들어, 정성적 또는 정량적)을 포함할 수 있는, 진단체로서 사용할 수 있다. 이러한 활성화된 항체의 축적은 조직이 효소 활성(또는 CM의 성질에 의존적인 높은 환원 전위)을 발현할 뿐만 아니라 조직이 활성화된 항체가 결합하는 표적을 발현함을 의미한다.
- [0650] 예를 들면, CM은 중앙 부위, 바이러스 또는 박테리아 감염 부위 생물학적 제한 부위(예를 들어, 농양, 장기 등)에 존재하는 프로테아제에 대한 프로테아제 기질로 선택될 수 있다. AB는 표적 항원이 결합하는 것일 수 있다. 당업자에게 친숙한 방법을 사용해, 검출가능한 표지(예를 들어, 형광발광성 표지 또는 방사능 표지 또는 방사성 트레이서)는 활성화가능한 항체의 AB 또는 다른 영역에 접합될 수 있다. 적합한 표지는 상기 스크리닝 방법의 내용에서 설명하였고 추가적인 특정예를 이하에서 제공한다. 질환 부위의 단백질 또는 펩티드에 특이적인 AB를 그 활성이 관심 질환 조직에서 상승된 프로테아제와 함께 사용하여, 활성화가능한 항체는 CM 특이적 효소가 검출가능한 수준으로 존재하지 않거나 또는 질환 조직에서 보다 낮게 존재하거나 또는 불활성(예를 들어, 자이모겐 형태 또는 억제제와의 복합체로 존재)인 조직에 대해 질환 조직에 대해 높은 결합율을 나타내게 된다. 소형 단백질 및 펩티드는 신장 여과계에 의해 혈액으로부터 신속하게 제거되고, CM에 특이적인 효소는 검출가능한 수준으로 존재하지 않으므로(또는 비질환 조직에서 보다 낮게 존재하거나 또는 불활성 입체형태로 존재하므로), 질환 조직에서 활성화된 항체의 축적은 비질환 조직에 비해 증가된다.
- [0651] 다른 예에서, 활성화가능한 항체는 샘플에서 절단제의 존재 또는 부재를 검출하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 활성화가능한 항체가 효소에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하면, 활성화가능한 항체는 샘플 내 효소의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출하는데 사용할 수 있다. 다른예에서, 활성화가능한 항체가 환원제에 의한 절단에 감수성인 CM을 함유하는 경우, 활성화가능한 항체는 샘플에서 환원 상태의 존재를 (정성적으로 또는 정량적으로) 검출하는데 사용될 수 있다. 이들 방법에서 분석을 용이하게 하기 위해서, 활성화가능한 항체는 검출하게 표지되고, 지지체(예를 들어, 고형 지지체, 예컨대 슬라이드 또는 비드)에 결합될 수 있다. 검출가능한 표지는 절단 후 방출되지 않는 활성화가능한 항체의 일부분에 위치될 수 있는데, 예를 들면, 검출가능한 표지는 절단이 일어날 때까지 검출할 수 없는 소광된 형광발광성 표지 또는 다른 표지일 수 있다. 검정법은 예를 들면, 절단이 일어나기에 충분한 시간동안, 고정된, 검출가능하게 표지된 활성화가능한 항체를 효소 및/또는 환원제를 함유할 것으로 의심되는 샘플과 접촉시킨 후, 과량의 샘플 및 오염물을 제거하기 위해 세척하여 수행될 수 있다. 샘플 중 절단제(예를 들어, 효소 또는 환원제)의 존재 또는 부재는 샘플과 접촉 전 활성화가능한 항체의 검출가능한 신호의 변화, 예를 들어, 샘플 중 절단제에 의한 활성화가능한 항체의 절단으로 인한 검출가능한 신호의 존재 및/또는 증가에 의해 평가된다.
- [0652] 이러한 검출 방법은 절단시 활성화가능한 항체의 AB에 결합할 수 있는 표적의 존재 또는 부재의 검출을 제공하도록 적합화될 수 있다. 따라서, 검정법은 절단제의 존재 또는 부재 및 관심 표적의 존재 또는 부재를 평가하도록 적합화될 수 있다. 절단제의 존재 또는 부재는 상기 기술한 바와 같이 활성화가능한 항체의 검출가능한 표지의 존재 및/또는 부재에 의해 검출할 수 있고, 표적의 존재 또는 부재는 예를 들어, 검출가능하게 표지된 항-표

적 항체의 사용에 의해, 표적-AB 복합체의 검출을 통해 검출할 수 있다.

- [0653] 활성화가능한 항체는 또한, 예를 들어 프로테아제 절단에 의한 활성화가능한 항체 활성화, 및 특정 표적에의 결합의 검증을 위한 인시츄 영상법에서 유용하다. 인시츄 영상법은 생물학적 샘플 예컨대 세포 배양물 또는 세포 절개부에서 단백질 가수분해 활성 및 표적의 위치를 확인할 수 있는 기술이다. 이러한 기술을 사용해, 검출가능한 표지(예를 들어, 형광발광성 표지)의 존재를 기반으로 소정 표적과의 결합 및 단백질가수분해 활성을 확인하는 것이 가능하다.
- [0654] 이들 기술은 질환 부위(예를 들어, 종양 조직) 또는 건강한 조직에서 유래된 임의의 냉동 세포 또는 조직에서 유용하다. 이들 기술은 또한 신선한 세포 또는 조직 샘플에서 유용하다.
- [0655] 이들 기술에서, 활성화가능한 항체는 검출가능한 표지로 표지화된다. 검출가능한 표지는 형광발광성 염료(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 이소티오시아네이트(TRITC), 근적외선(NIR) 염료(예를 들어, Qdot® nanocrystals), 콜로이드 금속, 햅텐, 방사능 마커, 바이오틴 및 증폭 시약 예컨대 스트렙타비딘, 또는 효소(예를 들어, 홀스래디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼리 포스파타제)를 포함한다.
- [0656] 표지된, 활성화가능한 항체와 항온반응시킨 샘플 중 표지의 검출은 샘플이 표적을 함유하고 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제를 함유함을 의미한다. 일부 구체예에서, 프로테아제의 존재는 광범위 스펙트럼의 프로테아제 억제제 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용해서, 및/또는 프로테아제에 특이적인 작용제, 예를 들면, 항체 예컨대 프로테아제 마르티다제에 특이적이고 마르티다제의 단백질가수분해 활성을 억제하는 A11을 사용해 확인할 수 있다. 예를 들어, 2010년 22월 11일 공개된, 국제 공개 특허 출원 WO 2010/129609을 참조한다. 광범위 스펙트럼의 프로테아제 억제제, 예컨대 본원에 기술된 것들을 사용하고/하거나 보다 선택적인 억제제를 사용하는 동일한 접근법을 사용하여 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제 또는 프로테아제 부류를 동정할 수 있다. 일부 구체예에서, 표적의 존재는 표적에 특이적인 작용제, 예를 들어 다른 항체를 사용해 확인하거나, 또는 검출가능한 표지는 미표지된 표적과 경쟁할 수 있다. 일부 구체예에서, 미표지된 활성화가능한 항체를 표지된 2차 항체 또는 보다 복잡함 검출 시스템에 의한 검출과 함께, 사용할 수 있다.
- [0657] 유사한 기술이 또한 피험체, 예를 들어 인간을 포함한 포유동물에서 형광발광성 신호의 검출이 질환 부위가 표적을 함유하고, 활성화가능한 항체의 CM에 특이적인 프로테아제를 함유함을 의미하는 생체내 영상법에서 유용하다.
- [0658] 이들 기술은 활성화가능한 항체에서 프로테아제-특이적 CM을 기반으로 다양한 세포, 조직, 및 유기체에서 프로테아제 활성의 검출, 동정 또는 특징구명을 위한 키트에서 및/또는 시약으로서 유용하다.
- [0659] 일부 구체예에서, 인시츄 영상법 및/또는 생체내 영상법은 치료하려는 환자를 식별하는 방법에서 유용하다. 예를 들면, 인시츄 영상법에서, 활성화가능한 항체는 적절한 위치, 예를 들어 종양 부위에서 적절한 프로테아제(들) 및 표적(들)을 갖는 환자들을 식별하기 위해 환자 샘플을 스크리닝하는데 사용된다.
- [0660] 일부 구체예에서 인시츄 영상법은 본원의 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세련하는데 사용된다. 예를 들면, 시험된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 둘 모두에 양성(예를 들어, 질환 부위에서 활성화된 항체를 추적)으로 검사된 환자는 그러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하는데 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 이들 방법에서 시험된 활성화가능한 항체의 CM의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 중 하나 또는 둘 모두에 대해 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별된다(즉, 검사된 활성화가능한 항체로 치료에 적합하지 않음). 일부 구체예에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 상이한 CM을 포함하는 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다.
- [0661] 일부 구체예에서 생체내 영상법은 본원의 활성화가능한 항체로 치료에 적합한 환자 개체군을 식별하거나 또는 세련하는데 사용된다. 예를 들면, 검사된 활성화가능한 항체의 절단성 모이어티(CM)의 기질을 절단하는 프로테아제 및 표적 둘 모두에 양성(예를 들어, 질환 부위에서 활성화된 항체를 추적)으로 검사된 환자는 그러한 CM을 포함하는 그러한 활성화가능한 항체로 치료하기 적합한 후보자로 식별된다. 유사하게, 음성으로 검사된 환자는 다른 형태의 요법에 적합한 후보자로 식별된다(즉, 검사된 활성화가능한 항체를 사용한 치료에 적합하지 않음). 일부 구체예에서, 제1 활성화가능한 항체에 대해 음성으로 검사된 이러한 환자는 치료에 적합한 활성화가능한 항체(예를 들어, 질환 부위에서 환자에 의해 절단되는 CM을 포함하는 활성화가능한 항체)가 동정될 때까지 다른 활성화가능한 항체로 검사될 수 있다.

[0662] 약학 조성물

[0663] 본원의 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체(본원에서는 또한 "활성 화합물"이라고도 함), 및 이의 유도체, 단편, 유사체 및 상동체는 투여에 적합한 약학 조성물에 도입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 접합된 항체, 활성화가능한 항체 및/또는 접합된 활성화가능한 항체 및 약학적 허용 담체를 포함한다. 본원에서 사용하는 용어 "약학적 허용 담체"는 약학 투여에 상용성인, 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함하고자 한다. 적합한 담체는 본원에 참조로 편입되는, 당 분야의 표준 참고서인, [Remington's Pharmaceutical Sciences]의 최신판에 설명되어 있다. 이러한 담체 또는 희석제의 적합한 예는 제한없이, 물, 염수, 링커액, 텍스트로스 용액, 및 5% 인간 혈청 알부민을 포함한다. 리포솜 및 비수성 비히클 예컨대 고정유가 또한 사용될 수 있다. 약학 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당분야에서 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 상용성이 아닌 경우를 제외하고, 조성물에서 이의 사용을 고려한다. 보조적인 활성 화합물이 또한 조성물에 도입될 수 있다.

[0664] 본원의 약학 조성물은 의도하는 그의 투여 경로와 상용성하도록 작용제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예를 들어, 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피내, 또는 피하 적용에 사용하기 위한 용액 또는 현탁물은 다음의 성분들을 포함한다: 멸균 희석제 예컨대 주사용 물, 염수액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 등장성 조성용 작용제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스, pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 조제물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 내장될 수 있다.

[0665] 주사 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 멸균 주사 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위한 멸균 분말 및 분산물을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적인 염수, 계관수, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 인산 완충 염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균되어야 하고 쉬운 시린지이용성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야만 하고 미생물 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액상 폴리에틸렌 글리콜 등)을 함유하는, 용매 또는 분산 매질, 및 이의 적합한 혼합물일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅제 예컨대 레시틴의 사용, 분산물인 경우 요구되는 입자 크기의 유지 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티머소랄 등에 의해 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 등장화제, 예를 들면, 당류, 다가알콜 예컨대 만니톨, 솔비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다. 주사 조성물의 장기간 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시켜 수행할 수 있다.

[0666] 멸균 주사 용액은 상기 열거한 성분들 중 하나 또는 그들의 조합과 함께 적절한 용매에 필요량의 활성 화합물을 도입시킨 후, 필요하면 여과 멸균하여 제조할 수 있다. 대체로, 분산물은 활성 화합물을 기본 분산 매질 및 상기에 열거된 것들로부터 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균된 비히클에 도입하여 제조한다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에서, 제조 방법은 이전에 그의 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 바람직한 성분들의 분말이 생성되는 진공 건조법 및 냉동-건조법이다.

[0667] 경구 조성물은 대체로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함한다. 그들은 젤라틴 캡슐에 내장되어 정제로 압착될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해서, 활성 화합물은 부형제와 함께 도입되어 정제, 트로세, 또는 캡슐의 형태로 사용된다. 경구 조성물은 또한 구강경결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용해 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중 화합물은 경구적으로 적용되어 가글해서 뱉거나 또는 삼켜진다. 약학적 허용 결합제, 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 크로세 등은 임의의 다음의 유사한 성질의 성분들, 또는 화합물을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 활택제 예컨대 콜로이드 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 풍미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향.

[0668] 흡입 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 가스 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분

배기, 또는 네블레이저로부터의 에어로졸 분무 형태로 전달된다.

- [0669] 진신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해서, 투과하려는 장벽에 적합한 침투제가 작용제에 사용된다. 이러한 침투제는 당분야에서 대체로 알려져 있으며, 예를 들어, 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙염, 및 푸시드산 유도제를 포함한다. 경점막 투여는 비내 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당분야에서 대체로 알려진 바와 같이, 연고, 살브, 겔, 또는 크림으로 작용제화된다.
- [0670] 화합물은 또한 직장 전달용 좌제(예를 들어, 통상의 좌제 베이스 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드)와 함께 또는 정제 관장의 형태로 제조될 수 있다.
- [0671] 일 구체예에서, 활성 화합물은 신체에서의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호하는 담체, 예컨대 임플란트 및 미세캡슐화 전달 시스템과 함께 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리인 히드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리락트산이 사용된다. 이러한 작용제의 제조 방법은 당업자에게 명확하다. 재료는 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.에서 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁물(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체로 감염된 세포를 표적화하는 리포솜 포함)이 또한 약학적 허용 담체로 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들면, 미국 특허 제4,522,811 호에 기술된 바와 같은 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0672] 투여의 용이함 및 용량의 균일성을 위해 단위 제형으로 경구 또는 비경구 조성물을 작용제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 치료하려는 피험체에 대해 단일 용량으로 적합한 물리적으로 구분되는 단위를 의미하며, 각 단위는 필요한 약학 담체와 함께 바람직한 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 사전결정된 정량을 함유한다. 본원의 단위 제형에 대한 사양은 활성 화합물의 고유한 특징 및 획득하려는 특정 치료 효과, 및 개체의 치료를 위한 이러한 활성 화합물의 배합 분야에서 고유한 한계에 의해 영향받고 이에 직접적으로 의존적이다.
- [0673] 약학 조성물은 투여를 위한 설명서와 함께 용기, 팩, 또는 분배기에 포함될 수 있다.
- [0674] 본 발명을 이하의 실시예에서 더욱 설명하지만, 청구항에 기술된 본 발명의 범주를 제한하는 것이 아니다.
- [0675] **실시예**
- [0676] **실시예 1. 재료 및 방법**
- [0677] **시약 및 균주:** 스트렙타비딘-접합된 파이크에리쓰린(SA-PE)(Invitrogen, Life Technologies)을 개질없이 사용하였다. 인간 마트립타제-1(Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 개질없이 사용하였다. 인간 플라스민(Haematologic Technologies Inc.)을 개질없이 사용하였다. 인간 tPA(Molecular Innovations)를 개질없이 사용하였다. Mona(monocytic adaptor)의 SH3 도메인에 융합된 YPet을 개질없이 사용하였다. TBST, 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4를 사용하였다. 이. 콜라이(E. coli)MC1061(Casadaban et al., JMB 138(2):179-207 (1980))을 사용하였다. 모든 박테리아 성장은 다른 항생제를 특정하지 않으면, 34 µg/mL 클로람페니콜이 보충된 루리아-버타니(Luria-Bertani: LB) 액체배지에서 강하게 진탕하면서 37°C에서 수행하였다.
- [0678] **기질 절단 및 스캐폴드 안정성 분석:** 스크리닝 및 클론 분석을 위해 밤샘 배양물을 신선한 배지에 희석(1:50)하여 서브배양하고 1.5-2시간 성장시켰다. 각각의 서브배양물을 이어 0.04% 아라비노스로 유도시키고 1시간 동안 진탕하면서 37°C에서 항온배양하였다. 추가 성장을 중지시키기 위해서, 세포를 15-30분간 얼음 상에서 항온반응시켰다. 세포 분취물을 회수하고 PBS(pH 7.4)로 세척하였다. 세포를 원심분리하여 펠렛화하고, 상등액을 제거하고, 세포를 효소를 함유하는 반응 완충액에 재현탁하였으며, 반응 혼합물을 37°C에서 정치 항온반응시켰다. 반응을 중지시키기 위해, 세포를 제거하고, PBS에 10배 희석하였고, 원심분리로 펠렛화하고 PBS, SA-PE(20 µg/mL) 또는 YPet-MONA(50 nM)를 함유하는 PBS에 재현탁시켰다. 얼음에서 항온반응(30분) 후, 세포를 PBS로 세척하고 FACSARIA™ 세포 분류기로 분석하였다.
- [0679] 프로테아제 절단 검정을 위해서, 배양물을 1 시간 동안 유도시켰다. 마트립타제-1에 대한 반응 완충액은 TBST였다. 마트립타제-1 가수분해를 위한 검정을 위해서, 1시간 동안 200 pM - 200 nM 마트립타제-1와 반응 후에 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 기본 가수분해(2013년 8월 9일 출원된 PCT 특허 출원 PCT/US13/54378 및 2014년 2월 13일 공개된 WO 2014/026136에 기술된 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용함)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생되었음을 보장하도록 각 반응 조건 하에서 측정하였다.
- [0680] 인간 플라스민 안정성 검정을 위해, 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용하였고, 배양물을 1시간 동안 유도하였다.

플라스민에 대한 반응 완충액은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl pH 7.5였다. 플라스민 가수분해에 대한 검정은 1시간 동안 플라스민과의 반응 후 수행하였다.

[0681] 인간 tPA 안정성 검정을 위해서, 플랫폼 eCLiPS3.0-NSUB_SP를 사용하였고, 배양물을 1시간 동안 유도시켰다. tPA에 대한 반응 완충액은 TBST였다. tPA 가수분해에 대한 검정은 1시간 동안 tPA와 반응 후에 수행하였다.

[0682] *아미노 및 카르복시 말단 표지화 조건*: 스트렙타비딘 접합된 파이크에리쓰린(SAPE)을 CPX의 N-말단 상의 스트렙타비딘 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. Mona의 SH3 도메인에 융합된 형광발광성 단백질 YPet을 CPX의 C-말단 상의 MONA 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. 프로테아제 반응없이 세포의 최적 표지화를 위해서, 세포를 SAPE(20 μ g/mL) 또는 YPet-MONA(50nM)와 30분간 4°C에서 항온반응시켰다.

[0683] *동역학 데이터 분석*: 세포 표면 전시된 펩티드 기질의 전환 정도는 프로테아제 처리 시 클론 세포 개체군의 평균 형광발광성의 변화를 측정하기 위한 유세포측정법을 사용해, 직접 측정하였다. 구체적으로, 각 샘플에 대해 전환율은 다음의 관계식 [1]에 의해 결정하였다:

$$\text{전환율} = \frac{FL_- - FL_+}{FL_- - FL_0} \quad [1]$$

[0685] 상기에서 (FL₋)은 효소없이 항온반응 후 형광발광성이고, (FL₊)은 효소와 항온반응 후 형광발광성이고, (FL₀)는 미표지된 세포의 형광발광성이다. 사용된 예상 기질 농도가 표적 프로테아제에 대한 기질의 예상 K_M 보다 상당히 낮으면, 미카엘리스-멘톤(Michaelis-Menton) 모델은 기질 전환율을 하기 식 [3]으로 표현할 수 있게 하는 하기 식 [2]로 단순화시킨다:

$$\frac{d[S]}{dt} \left(-\frac{k_{cat}}{k_M} [S][E] \right) \quad [2]$$

$$\text{전환율} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{cat}}{k_M} [E][t]\right) \quad [3]$$

[0688] 상기 식에서 [S]는 기질 농도이고, [E]는 효소 농도이며 t는 시간이다. 2차 속도 상수(k_{cat}/K_M)를 결정하기 위해, 식 [3]을 다음과 같이 단순화시켰다:

$$\frac{k_m}{k_{cat}} = -\ln(1 - \text{생성물 전환율}) / (\text{시간} * [\text{프로테아제}])$$

[0690] *서열 데이터 분석 - 메타 모티프*: 기질을 Ion Torrent™ 서열분석(예를 들어, 문헌 [Rothenberg, JM, Nature 475, 348-352]을 참조함)에 제출하였다. 미가공 이온 톨렌트 판독결과는 단지 가변 펩티드 삽입부를 얻기 위해 미변이 백터 서열은 잘려졌다. 삽입부 서열을 번역하였고, 중지 코돈을 갖는 서열은 추가 분석에서 배제하였다. 각 서열의 빈도는 관찰된 모든 가변 펩티드 판독물에서 관찰된 횟수에 의해 얻었다. 서열의 농축은 각 서열 선택전의 빈도에 대해 각 서열 선택후 관찰된 빈도의 비교에 의해 얻었다. 모티프 분석은 모든 가능한 2mer, 3mer, 4mer 및 비연속적인 1n2mer 2n1mer 2n2mer 및 2nn2mer(여기서 제1 숫자는 제1 세트의 비변이 위치를 나타내고, 제2 숫자는 제2 세트의 비변이 위치를 나타내며, 사이의 n의 숫자는 2개의 비변이 위치 간에 허용되는 가변 위치의 수를 나타냄)를 추출하여 수행하였다. 각 모티프의 빈도는 각 모티프의 농축의 유의성을 확립하기 위해 선택 전 및 선택 후 라이브러리 둘 모두에서 모든 정규화된 서열에 대해 확정하였다. 메타-모티프를 생성시키기 위해, 각 모티프를 함유하는 모든 서열을 정렬시켰고, 모티프 캐리어의 각 위치에서 아미노산 경향을 나타내는 위치 가중 매트릭스(Positional Weight Matrix; PWM)를 생성시켰다. 프로파일-프로파일 배열 및 점수매김은 각 프로파일-프로파일 정렬된 레지스터를 점수매기기 위한 최소 상호 정보 내용(Minimum Mutual Information Content; MMIC) 점수매김 기능을 사용하여, 모든 모티프에 걸쳐 수행하였다. 고유하게 형성된 PWM의 잘못된 레지스터의 배경값 위에서 정렬된 레지스터는 유의함으로 추출하였고, 개별 PWM를 이 후 부가하여 평균 메타 모티프를 생성시켰다.

[0691] *서열 데이터 분석 - 지정 패밀리*: 최종 기질 풀을 Ion Torrent™ 서열분석을사용해 서열분석하였다. 개별 서열을 이들 데이터로부터 동정하고 단리하였고, 서열을 CLC 메인 랩(CLC Main Workbench 6.6.2, 온라인 입수가능)에서 정렬시켰다. 정렬 파일을 Jalview(예를 들어, 문헌 [Waterhouse, A.M., et al., 2009, Bioinformatics 9,

1189-1191]을 참조함)에 입력하고, 평균 거리 나무를 BLOSUM62 알고리즘을 사용해 어셈블리하였다(S Henikoff S et al., 1992, Proc Natl Acad Sci U S A. 89, 10915-10919). 서열의 제한군은 관심 서열에 가장 가까운 클러스터의 구성원을 포함한다. 서열의 확장군은 이들 서열의 제한군과 가장 가까운 공통 조상(적용가능한 경우)을 공유하는 가지를 포함한다.

[0692] 실시예 2. 플랫폼 스캐폴드에서 기질 풀의 선택 및 특징규명

[0693] 전체 세포 상에서 다중-카피 기질 디스플레이의 사용은 마트립타제-1에 의해 절단된 기질 개체군의 선택을 가능하게 하였다. 선택은 제조한 인간 마트립타제-1을 사용해, 2010년 2월 23일 공개된 미국 특허 제7,666,817호 B에 기술된 대로 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(플랫폼eCLiPS3.0-NSUB_SP 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어남을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 최종 풀을 마트립타제-1, 플라스민 및 tPA에 대해 시험하였다. 상기 풀은 마트립타제-1에 의해 절단되지만 tPA 또는 플라스민에 의해 절단되지 않았다. 도 1은 TBST 중 마트립타제-1에 의한 풀 SMP30의 절단을 보여주며, 도 2는 50 nM의 마트립타제-1에 의한 풀 SMP17의 절단 및 tPA에 대한 내성을 보여주며, 둘 모두 TBST에 존재하였다. 유사한 기술을 사용해 개별 라이브러리를 스크리닝하여 마트립타제-1 및 u-플라스미노겐 활성화인자 둘 모두에 의해 절단되지만 tPA 또는 플라스민에 의해서는 절단되지 않는 기질을 선택하였다.

[0694] 실시예 3. 플랫폼 스캐폴드에서 기질 절단 동역학의 특징규명

[0695] 전체 세포 상에서 다중-카피 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 하였다. 결과적으로, 유세포측정법을 사용해 기질 전환율을 기초로 개별 단리된 클론을 등급화하였고, 클론들을 DNA 서열분석으로 동정하였다. 이러한 방식으로 각 클론에 대한 전환 정도를 몇몇 상이한 프로테아제 농도에서 결정하였고 미카엘리스-멘텐 모델에 적합화시켰다(동역학 데이터 분석 부문). 관찰된 2차 속도 상수 (k_{cat}/K_M)를 각 기질 대 마트립타제-1에 대해 결정하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(플랫폼eCLiPS3.0-NSUB_SP 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 발생됨을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 예를 들면, 도 3은 TBST 중 마트립타제-1에 의한 아미노산 서열 VAGRSMRP를 포함하는 기질의 절단을 보여준다.

[0696] 실시예 4. 활성화가능한 항체의 생체내 기질 활성

[0697] 이 실시예는 활성화가능한 항체에 도입된 본원의 기질의 생체내 활성을 증명한다.

[0698] 이들 실험에서 동정된 몇몇 기질은 그 전체로 참조로 본원에 편입되는 PCT 공개 특허 출원 WO 2013/163631에 기술된 3954 차례부 및 세톡시말의 C225v5 변이체를 갖는 프로바디에 삽입시켰다.

[0699] 마트립타제-1 또는 uPA에 의해 절단되는 최종 활성화가능한 항체 내 기질의 능력을 다음과 같이 결정하였다. 모든 프로테아제 분해는 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween-20 pH=7.4에서 수행하였다. 다양한 농도의 활성 부위 적정된 uPA 또는 마트립타제를 고정된 활성화가능한 항체 농도와 배합하여 기질 대 프로테아제 비율을 적어도 50으로 유지시켰다. 샘플을 최대 20시간 동안 37°C에서 항온반응시켰다. 반응을 중지시키기 위해서, 분해물의 5 μ l를 95°C에서 10분간 20 mM 2-머캅토에탄올을 함유한 HT 단백질 익스프레스 샘플 완충액(Caliper LifeSciences) 7 μ l에 부가하였다. 열 변성 후, 32 μ l의 ddH₂O를 부가하고 제조사의 설명서에 따라서 LabChip GXII에서 샘플을 분석하였다. LabChip GXII 소프트웨어를 사용해 경쇄 피크 영역을 정량하였다. 생성물 전환율은 다음의 식에 경쇄 피크 영역을 플러깅하여 계산하였다: 절단된 LC/(절단된 LC + 미절단된 LC), LC = 경쇄. k_{cat}/K_M 값은 다음의 식으로 결정하였다:

$$\frac{k_{cat}}{K_M} = -\ln(1-C)/(t \cdot p)$$

[0700]

[0701] 식에서 C는 생성물 전환율이고, t는 시간(s)이며, p는 프로테아제 농도(M)이고, 이는 기질 농도가 K_M 보다 낮고 과량의 프로테아제 농도인 것으로 가정한다.

[0702] uPA 및 마트립타제에 의한 절단에 대해 선택된 기질을 포함하는 최종 활성화가능한 항체는 k_{cat}/K_M 값이 uPA의 경우 약 400 내지 5,000 $M^{-1}s^{-1}$ 범위였고 마트립타제의 경우 약 3,000 내지 100,000 $M^{-1}s^{-1}$ 범위였다(7개 기질 시험함). 마트립타제에 의한 절단에 대해 선택된 기질을 포함하는 최종 활성화가능한 항체는 k_{cat}/K_M 값이 마트립타

제에 대해 약 6,500 내지 100,000 M⁻¹s⁻¹였다(5개 기질 시험함).

[0703]

실시예 5. 생체내에서 활성화가능한 항체의 기질 안정성

[0704]

이 실시예는 활성화가능한 항체에 도입되고 마우스에 주사되는 경우 본원의 기질의 생체내 안정성을 증명한다.

[0705]

상기 기술된 대로 생성시킨, 본원의 몇몇 기질을 포함하는 활성화가능한 항체를 표준 NHS 에스테르 화학을 사용해 AlexaFluor 680 또는 DyLight 680으로 표지하였다. 미반응된 염료는 Zeba 스핀 탈염 컬럼(40 kDa MWCO, ThermoFisher)으로 정제하여 제거하였다. 단백질 농도는 단백질 서열에서 계산된 소광 계수 및 염료 흡광도에 대해 계산된 보정 인자를 사용해 A₂₈₀으로 결정하였다.

[0706]

3마리의 누드 마우스(Cr1:NU-Foxn1nu)는 0일에 10 mg/kg 또는 12.5 mg/kg으로 각각의 활성화가능한 항체의 단일 IP 용량을 받았다. 마우스를 CO₂ 질식에 의해 4일(투약 후 약 96시간)에 안락시키고 혈액을 혈장-EDTA로 즉시 채취하고 -80℃에 보관하였다.

[0707]

혈장 샘플은 k_{cat}/K_m 부문에 기술된 바와 같은 모세관 전기영동에 의한 분석을 위해 준비하였다. 간략하게, 5 μl의 혈장을 2-머캅토에탄올이 있는 7 μl의 단백질 익스프레스 샘플 완충액에 부가하였다. 순환 안정성의 정량은 생성물 전환의 정량과 동일하였다.

[0708]

uPA 또는 마트립타제에 의한 절단에 대해 선택된 본원의 기질을 포함하는 14개 활성화가능한 항체 중에서, 13개는 채취된 혈장 샘플에서 20% 미만의 절단을 보였다.

[0709]

실시예 6. 재료 및 방법

[0710]

시약 및 균주: 인간 uPA(카탈로그 번호 1310-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 개질없이 사용하였다. 인간 마트립타제-1(카탈로그 번호 3946-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.)를 개질없이 사용하였다. 인간 tPA(카탈로그 번호 HTPA-TC, Molecular Innovations)를 개질없이 사용하였다. 인간 플라스민(카탈로그 번호 HCPM-0140, Haematologic Technologies Inc.)을 개질없이 사용하였다. 항-EE 단일클론 항체(Covance, Princeton, NJ)는 Alexa 647(Life Sciences)로 표지화하고 다른 개질없이 사용하였다(명칭 EE647). 이.콜라이 MC1061 또는 MC1061 유래 균주(DH10β)를 모든 실험에서 사용하였다(Casadaban et al., JMB 138(2):179-207 (1980)). 모든 박테리아 성장은 다른 항생제를 특정하지 않으면 34 μg/mL 클로람페니콜이 보충된 루리아-버타니(LB) 액체배지에서 강하게 진탕하면서 37℃에서 수행하였다.

[0711]

디스플레이 플랫폼: 구체예의 8 내지 12개 아미노산 기질을 함유하도록 각각 조작된, 디스플레이 플랫폼을 2014년 2월 13일 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2014/026136에 기술된 대로 생성시키고, 사용하였으며, 이 문헌의 내용을 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다. 성숙한(즉, 신호 펩티드없음) CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼(서열번호 694)의 서열을 도 4a에 나타내었다. XXXXXXX는 각 기질이 삽입된 위치를 나타낸다. 그 신호 펩티드를 포함하는 CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼의 아미노산 서열, 즉 SP-CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼(서열번호 695)을 도 4b에 나타내었다.

CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼:

GQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGSGSGSGGSAYYGITAGPAYRINDWAS
IYGVVGVGYGSGPGGSYGFSGAGLQFNPMENVALDFSIEQSRIRSVDVGTWILSVGYRFG
SKSRRATSTVTGGYAQSDAQGMNKMGGFNLKYRYEEDNSPLGVIGSFYTYTGGSGGSSGQA
AAGHHHHHHHH (서열번호 694)

SP-CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼:

MKKIACLSALAAVLAFATAGTSVAGQSGQEYMPMEGGSGQXXXXXXXXXSGGQGGSGSGSGSG
SGSGGSAYYGITAGPAYRINDWAS IYGVVGVGYGSGPGGSYGFSGAGLQFNPMENVALDFS
IEQSRIRSVDVGTWILSVGYRFGSKSRRATSTVTGGYAQSDAQGMNKMGGFNLKYRYEED
NSPLGVIGSFYTYTGGSGGSSGQAAAGHHHHHHHHH (서열번호 695)

[0712]

[0713]

기질 절단 및 절단 동역학 분석: 클론 분석을 위해, 밤샘 배양물을 신선한 배지에 희석(1:40)하여 서브배양하고 1.5-2시간 동안 성장시켰다. 서브배양물을 이어서 0.04% 아라비노스로 유도시키고 40분 내지 1시간 동안 37℃에서 진탕하면서 항온반응시켰다. 추가 성장을 멈추기 위해서, 샘플을 이어 15분 내지 1시간 동안 얼음 상에서 항

온반응시켰다. 세포 분취물을 회수하고 반응 완충액으로 세척하였다. 세포를 원심분리에 의해 펠렛화하였고, 상등액을 제거하고 세포를 효소를 함유하는 반응 완충액에 재현탁시켰으며, 반응 혼합물을 진탕하면서 37℃에서 항온반응시켰다. 반응을 중지시키기 위해서, 세포를 제거하고 PBS에 10배 희석하였고, 원심분리로 펠렛화하고, 항-EE647(밀리리터 당 20 마이크로그램(본원에서는 또한 ug/ml 또는 $\mu\text{g/ml}$)) 함유 PBS에 재현탁시켰다. 얼음에서 항온반응(최대 1시간) 후, 세포를 PBS로 세척하고, Accuri C6 세포 분류기를 사용해 분석하였다.

[0714] uPA 프로테아제 절단 검정을 위해, 배양물을 40분 내지 1시간 동안 유도시켰다. uPa에 대한 반응 완충액은 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST)였다. uPA 가수분해에 대한 검정은 1시간 동안 2 nM - 50 nM uPA로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, "기질"이 비-절단성 링커 GGGSGGGS(서열번호 696)인 디스플레이 플랫폼, CYTX-DP-NSUB를 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어남을 보장하도록 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0715] 마트립타제-1 프로테아제 절단 검정을 위해, 배양물을 40분 내지 1시간 동안 유도시켰다. 마트립타제-1에 대한 반응 완충액은 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST)였다. 마트립타제-1 가수분해에 대한 검정은 1시간 동안 2 nM - 50 nM 마트립타제-1로 절단 후에 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, CYTX-DP-NSUB 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0716] 인간 플라스민 절단 검정을 위해서, 배양물을 40분 내지 1시간 동안 유도시켰다. 플라스민에 대한 반응 완충액은 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl pH 7.5였다. 플라스민 가수분해에 대한 검정법은 1시간 동안 20 - 500 pM 플라스민으로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, CYTX-DP-NSUB 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0717] tPA 프로테아제 절단 검정을 위해, 배양물을 40분 내지 1시간 동안 유도시켰다. tPA에 대한 반응 완충액은 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST)였다. tPA 가수분해에 대한 검정은 1시간 동안 2 nM - 50 nM tPA로 절단 후 수행하였다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, CYTX-DP-NSUB 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다.

[0718] *아미노 및 카르복실 말단 표지화 조건*: Alexa-647 접합된 항-EE 항체(EE647)를 CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼의 N-말단 상에 EE 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. Alexa-647 접합된 항-His 항체(His647)를 CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼의 C-말단 상의 8His 결합 친화성 리간드를 표지화하는데 사용하였다. 프로테아제 반응없이 세포의 최적 표지화를 위해서, 세포를 1시간 동안 4℃에서 EE647(1 $\mu\text{g/mL}$) 또는 His647(2 $\mu\text{g/mL}$)과 항온반응시켰다. 이하 설명하는 실시예에서, 1시간 항온반응을 사용하였다.

[0719] *동역학 데이터 분석*: 세포 표면 전시된 펩티드 기질의 전환 정도는 프로테아제 처리 시 클론 세포 개체군의 평균 형광발광성의 변화를 측정하는 유세포측정법을 사용해, 직접 측정하였다. 구체적으로, 각 샘플에 대해서 다음의 식 [1]을 사용해 유세포측정 분석에 의해 전환율을 결정하였다:

$$\text{전환율}_{\text{CLIPS}} = \frac{FL_- - FL_+}{FL_- - FL_0} \quad [1]$$

[0720]

[0721] 식에서 (FL-)는 효소없이 항온반응한 형광발광성이고, (FL+)은 효소와 항온반응 후 형광발광성이며, (FL₀)은 미표지된 세포의 형광발광성이다. 사용된 예상 기질 농도가 표적 프로테아제에 대한 기질의 예상 K_M 보다 유의하게 낮으면, 미케알리스-멘텐 모델은 기질 전환율을 하기 식 [3]으로 표현되도록 식 [2]로 단순화한다:

$$\frac{d[S]}{dt} \approx -\frac{k_{\text{cat}}}{k_M} [S][E] \quad [2]$$

[0722]

$$\text{전환율}_{\text{MM}} = 1 - \exp\left(-\frac{k_{\text{cat}}}{k_M} [E] \cdot t\right) \quad [3]$$

[0723]

[0724] 식에서 [S]는 기질 농도이고, [E]는 효소 농도이며, t는 시간이다. 2차 속도 상수(k_{cat}/K_M)를 결정하기 위해 각 기질에 대한 시간 의존적 전환율 식 [3]에 적합화시켰다.

[0725] 실시예 7. CYTX-DP 디스플레이 플랫폼의 기질 절단가능성의 특징규명

[0726] 이 실시예는 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단되지만, 플라스민 및/또는 tPA에 의해 절단되지 않는 구체예의 기질 능력을 증명한다.

[0727] 전체 세포 상의 다중-카피 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 한다. 기질을 코딩하는 클론을 DNA 서열분석에 의해 동정하였고 CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼에 서브클로닝하여 발현된 디스플레이 플랫폼이 XXXXXXXX 대신 기질(전형적으로 8 또는 12개 아미노산)을 함유하게 하였다. 개별 기질-전사 클론(총 148개 독립 기질-함유 디스플레이 플랫폼)을 마트립타제 및/또는 uPA(표적 프로테아제, 즉 기질을 선택하는데 사용된 프로테아제) 및 플라스민 및/또는 tPA(표적-외부 프로테아제)에 의한 절단에 대해 평가하였고, 턴오버는 유세포측정법으로 결정하였다. 기질 중 51개는 마트립타제 및 uPA 둘 모두에 의한 절단에 대해 선택되었다(즉, 마트립타제- 및 uPA-선택된 기질). 풀로부터 28개의 마트립타제- 및 uPA-선택된 기질은 아미노산 서열 서열번호 308, 314, 및 361를 포함하는 기질뿐만 아니라 아미노산 서열 369-371, 374-379, 및 381-384를 포함하는 기질로서 동일 풀에서 선택되었다. 23개 마트립타제- 및 uPA-선택된 공통 기질은 아미노산 서열 서열번호 307-311, 313-314, 및 320-368를 포함하는 기질에서 선택되었다. 기질 중 97개는 마트립타제에 의한 절단에 대해 선택되었다(즉, 마트립타제-선택된 기질). 풀 유래의 52개의 마트립타제-선택된 기질은 표 8A 내지 8J 및 표 9A 내지 9J-3의 기질과 아미노산 서열 서열번호 250-267을 포함하는 기질에서 선택되었다. 45개 마트립타제-선택된 공통 기질은 아미노산 서열 서열번호 163-249를 포함하는 기질에서 선택되었다.

[0728] 이러한 방식으로, 각 클론에 대한 절단 정도를 결정하였고 데이터를 모아서 표적 프로테아제에 의해 절단되지만 표적-외부 프로테아제에 의해 절단되지 않은 클론의 비율을 결정하였다. 기질 부위에 측정할 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, CYTX-DP-NSUB 디스플레이 플랫폼 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각각의 반응 조건 하에서 측정하였다. 결과를 표 12에 나타내었다.

표 12

표 12: 기질 절단가능성에 대한 통계학적 요약

발견 노력	기질군	50nM 마트립타제-1 또는 50nM uPA 로 >20% 절단	50nM uPA 로 >20% 절단	50nM 마트립타제-1 로 >20% 절단	500pM 플라스민 또는 50nM tPA 로 <20% 절단	500pM 플라스민로 <20% 절단	50nM tPA 로 <20% 절단
마트립타제- 및 uPA-선택된 기질	시험된 모든 마트립타제- 및 uPA-선택된 기질	100% (51 중 51)	78% (51 중 40)	75% (51 중 38)	76% (51 중 39)	76% (51 중 39)	96% (51 중 49)
	풀 유래 기질	100% (28 중 28)	64% (28 중 18)	89% (28 중 25)	89% (28 중 25)	89% (28 중 25)	93% (28 중 26)
	공통 기질	100% (23 중 23)	96% (23 중 22)	57% (23 중 13)	61% (23 중 14)	61% (23 중 14)	100% (23 중 23)
마트립타제-선택된 기질	All 마트립타제-선택된 기질	86% (97 중 83)	41% (97 중 40)	67% (97 중 65)	70% (97 중 68)	82% (97 중 80)	85% (97 중 82)
	풀 유래 기질	81% (52 중 42)	35% (52 중 18)	62% (52 중 32)	81% (52 중 42)	94% (52 중 49)	87% (52 중 45)
	공통 기질	91% (45 중 41)	49% (45 중 22)	73% (45 중 33)	58% (45 중 26)	69% (45 중 31)	82% (45 중 37)
마트립타제 및/또는 uPA에 의한 절단에 대해 선택된 조합 기질	전체	91% (148 중 134)	54% (148 중 80)	70% (148 중 103)	72% (148 중 107)	80% (148 중 119)	89% (148 중 131)

[0729]

[0730] 표 12는 (a) 개질없이 사용된 50 nM 인간 uPA(카탈로그 번호1310-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.)와 1시간 동안 37℃에서 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST) 중에 항온반응시 20%가 넘는 절단(50 nM uPA로 >20% 절단)을 나타내고; (b) 개질없이 사용된 50 nM 인간 마트립타제-1(카탈로그 번호 3946-SE, Research & Diagnostics Systems, Inc.)과 1시간 동안 37℃에서 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST) 중에 항온반응시 20%가 넘는 절단(50 nM 마트립타제-1로 >20% 절단)을 나타내고; (c) 개질없이 사용된 500 pM 인간 플라스민(카탈로그 번호 HCPM-0140, Haematologic Technologies, Inc.)와 1시간 동안 37℃에서 100 mM NaCl, 0.01% Tween20 및 1 mM EDTA가 보충된 50 mM Tris-HCl pH 7.5 중에 항온반응시 20%가 넘는 절단(500 pM 플라스민으로 <20% 절단)을 나타내고; (d) 개질없이 사용된 50 nM 인간 tPA(카탈로그 번호 HTPA-TC, Molecular Innovations)와 1시간 동안 37℃에서 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0.05% Tween20, pH 7.4(TBST) 중에 항온반응시 20%가 넘는 절단(50 nM tPA로 <20% 절단)을 나타내는, CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 시험된 마트립타제- 및 uPA-선택된 기질 또는 마트립타제-선택된 기질의 비율을 보여준다. .

[0731] 실시예 8. CYTX-DP 디스플레이 플랫폼에서 기질 절단 동역학의 특징 규명

[0732] 이 실시예는 구체예의 다양한 기질의 절단 동역학을 증명한다.

[0733] 전체 세포 상에서 다중-카피 기질 디스플레이의 사용은 절단 동역학의 단순하고 직접적인 정량적 특징규명을 가능하게 한다. 클론은 DNA 서열분석으로 동정하였고, 본원에 기술된 대로 CYTX-DP-XXXXXXX 디스플레이 플랫폼에서 서브클로닝하였다. 90개의 개별 기질-전사된 클론을 절단에 대해 평가하였고, 서브셋을 선택하여 클론의 표적 프로테아제에 의한 절단 동역학을 평가하였다. 각 클론의 전환 정도는 몇몇 상이한 프로테아제 농도에서 결정할 수 있었고 본원에 기술된 미카엘리스-멘텐 모델에 적합화시켰다. 기질 부위에 축적한 영역의 배경값 가수분해(예를 들어, CYTX-DP-NSUB 사용)는 지정된 기질 영역에서 가수분해가 일어났음을 보장하기 위해 각 반응 조건 하에서 측정하였다. 결과를 표 13 및 표 14에 나타내었다.

표 13

표 13: uPA 기질 동역학의 통계 요약

발견 노력	uPA kcat/K _m > 1x10E2	uPA kcat/K _m > 1x10E3	uPA kcat/K _m > 1x10E4
마트립타제- 및 uPA-선택된 기질	100% (18 중 18)	100% (18 중 18)	50% (18 중 9)
마트립타제-선택된 기질	100% (16 중 16)	100% (16 중 16)	6% (16 중 1)
마트립타제 및/또는 uPA 에 의해 절단되는 조합 기질	100% (34 중 34)	100% (34 중 34)	29% (34 중 10)

[0734]

표 14

표 14: 마트립타제-1 기질 동역학의 통계 요약

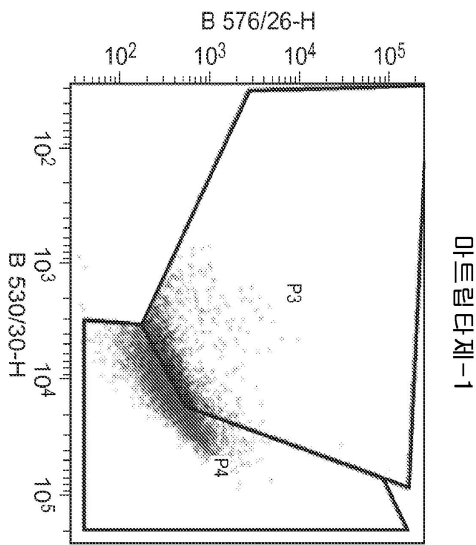
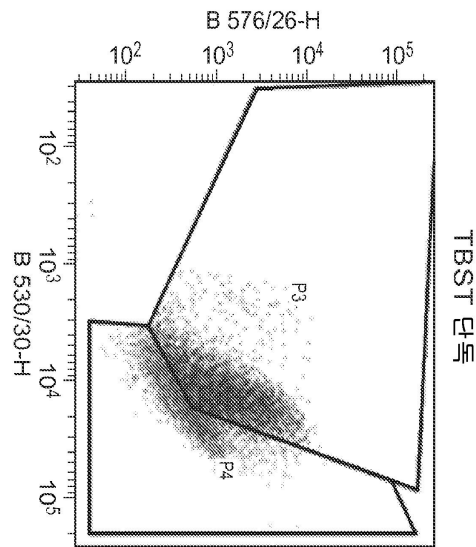
발견 노력	마트립타제-1 kcat/K _m > 1x10E2	마트립타제-1 kcat/K _m > 1x10E3	마트립타제-1 kcat/K _m > 1x10E4
마트립타제- 및 uPA-선택된 기질	100% (25 중 25)	100% (25 중 25)	16% (25 중 4)
마트립타제-선택된 기질	100% (31 중 31)	100% (31 중 31)	3% (31 중 1)
마트립타제 및/또는 uPA 에 의해 절단되는 조합 기질	100% (56 중 56)	100% (56 중 56)	9% (56 중 5)

[0735]

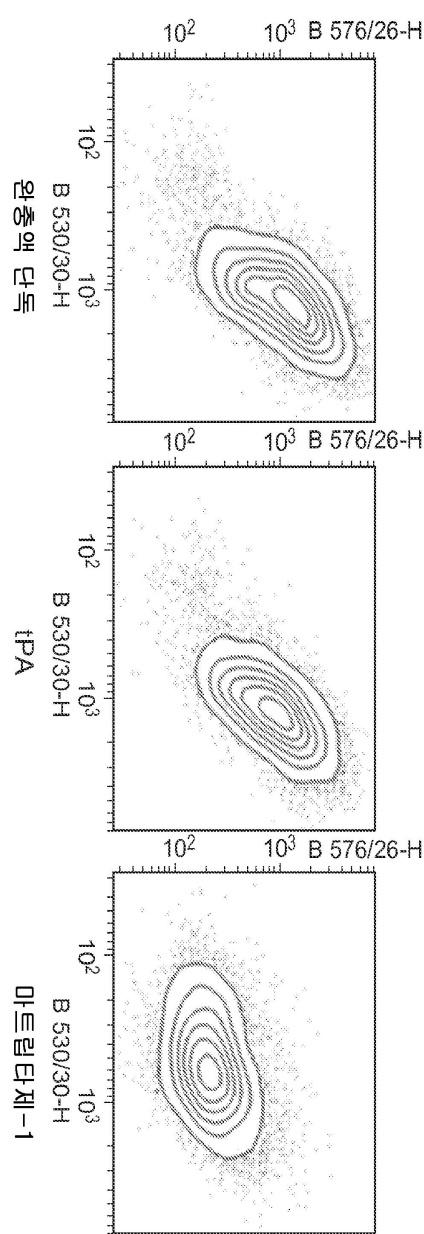
- [0736] 실시예 9. 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단가능한 기질을 포함하는 활성화가능한 항체의 생체내 효능 및 인시츄 활성화
- [0737] 본 실시예는 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단가능한 구체예의 기질을 포함하는 활성화가능한 항체가 생체내에서 효과적임을 증명한다. 이 실시예는 또한 이러한 활성화가능한 항체가 인시츄 영상 검정법, 예컨대 그 내용을 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨, 2014년 7월 10일 공개된 국제 공개 특허 출원 WO 2014/107559에 기술된 검정법에서 활성화가능함을 증명한다.
- [0738] 각각 마트립타제 및/또는 uPA에 의해 절단되는 구체예의 상이한 기질을 포함하는, 3종의 활성화가능한 항체를 10 mg/kg으로 H292 이종이식 종양-보유(폐암) 마우스에게 0일에 투여하였다. 모든 3종의 활성화가능한 항체는 또한 아미노산 서열 CISPRGCPDGPYVMY(서열번호 515)을 포함하는 차폐 모이어티 및 경쇄(서열번호 458)와 중쇄(서열번호 455)를 포함하는 항-EGFR 항체 C225v5 항체를 포함하였다. 활성화가능한 항체의 경쇄의 입체형태는 C225v5의 차폐 모이어티 - 기질 - 경쇄였다.
- [0739] 마우스를 4일(투약 후 약 96시간)에 안구 뒤에서 채혈하였다. 혈액은 혈장-EDTA로 즉시 회수하였고 -80℃에 보관하였다. 3종의 활성화가능한 항체는 자성 비드를 사용해 항-인간 IgG 면역침강법에 의해 혈장에서 정제하였다. 모세관 전기영동에 의한 분석을 위해서, 5 μ l의 용리된 IgG를 10분간 95℃에서 20 mM 2-머캅토에탄올을 함유하는 7 μ l의 단백질 익스프레스 샘플 완충액(Caliper LifeSciences)에 부가하였다. 열 변성 후, 32 μ l의 ddH₂O를 부가하고 샘플을 제조사의 설명서에 따라서 LabChip GXII에서 분석하였다. LabChip GXII 소프트웨어를 사용해 경쇄 피크 영역을 정량하였다. 생성물 전환율은 다음의 식에 경쇄 피크 영역을 플러깅하여 계산하였다: 절단된 LC/(절단된 LC + 미절단된 LC), LC = 경쇄 피크 영역. 4일에, 3종의 활성화가능한 항체는 13% 내지 30% 범위의 평균 % 활성화 값을 보여주었다. 평균 % 활성화는 ((시험군의 생성 전환율 합)*100%)/(시험군의 동물 수)로 계산한다.
- [0740] 3개의 활성화가능한 항체는 평균 % Δ 억제율로 측정시 32% 내지 59% 범위의 종양 성장 억제가 증명되었다. 평균 % Δ 억제율은 (평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0)) / (평균(C)-평균(C0)) * 100%로 계산하며, 여기서 T는 현재 시험군 값이고, T0는 현재 시험군 초기 값이며, C는 대조군 값이고, C0는 대조군 초기값이다. EGFR 항체 세툽시맵은 이 실험에서 96% 억제율이 증명되었다.
- [0741] 동일한 3개의 활성화가능한 항체를 앞서 언급한 WO 2014/107559의 실시예에 기술한 조건을 사용해, 마우스 이종 이식 종양 조직의 인시츄 영상 검정에 제출하였다. 3개의 활성화가능한 항체는 활성화되었고, 기질이 절단되었으며 방출된 항체는 종양 조직 상의 EGFR에 결합되었음이 증명되었다. 염색된 신호는 세툽시맵의 IHC 신호 강도의 15% 내지 85% 범위였다.
- [0742] 다른 구체예
- [0743] 본 발명을 이의 상세한 설명과 함께 설명하였지만, 전술한 설명은 예시를 위한 것이고, 첨부된 청구항의 범주에 의해 한정되는 본 발명의 범주를 제한하려는 것이 아니다. 다른 측면, 장점 및 변형은 다음의 범주 내에 속한다.

도면

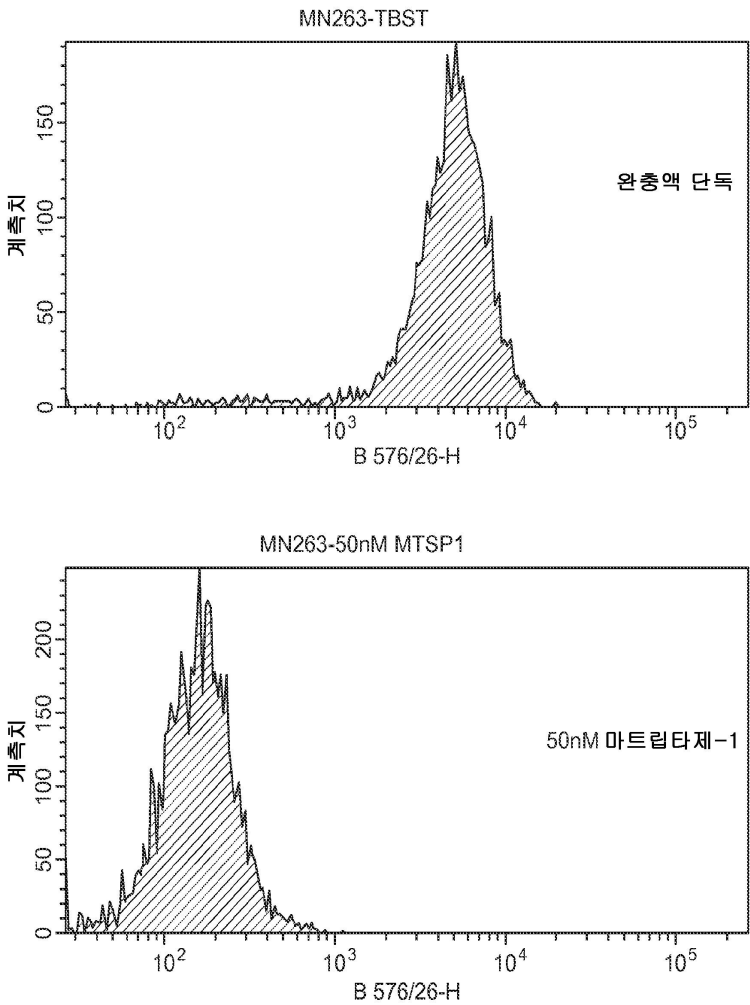
도면1



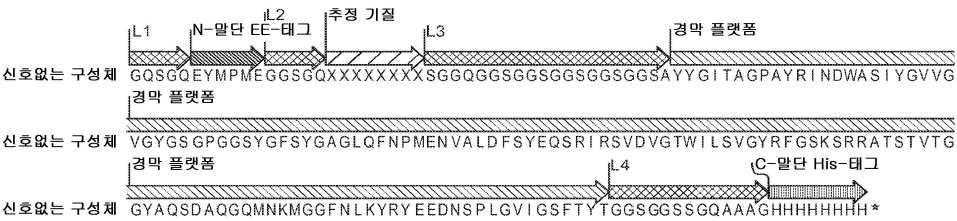
도면2



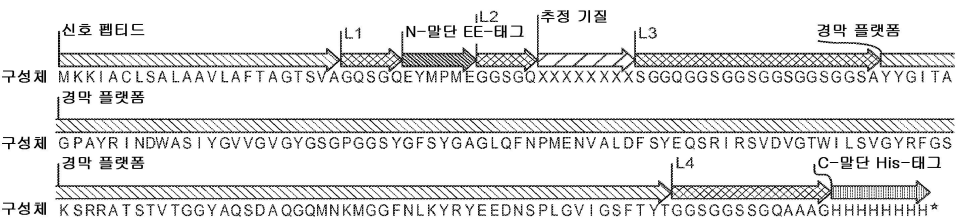
도면3



도면4a



도면4b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CytomX Therapeutics, Inc.

Moore, Stephen James

Nguyen, Margaret Thy Luu

Hostetter, Daniel R.

Vasiljeva, Olga

<120> MATRIPTASE AND U-PLASMINOGEN ACTIVATOR SUBSTRATES AND OTHER
CLEAVABLE MOIETIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> CYTM-034/N01KR 322001-2293

<140> 10-2016-7023971

<141> 2016-08-30

<150> PCT/US2015/013776

<151> 2015-01-30

<150> US 61/934,619

<151> 2014-01-31

<150> US 61/971,009

<151> 2014-03-27

<160> 696

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Glu, Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220>

><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Ile, Lys, Asn, Arg, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Gln, Arg, Ser or Val

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Core Subgenus of Core CM Consensus 1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222>

> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Leu, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Arg, Ser or Val

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 3

<211> 5

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Core Subgenus of Core CM Consensus 1
<220><221> misc_feature
<222>
> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala, Leu, Met, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Pro
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala, Gly, Ser or Val
<400> 3
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Core Subgenus of Core CM Consensus 1

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Pro or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala, Ser or Val
<220><221> misc_feature

```


<222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser or Val
 <400> 4
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Core Subgenus of Core CM Consensus 1

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser
 <400> 5
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 2

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro or Val
 <400> 6

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 7
 <211> 5
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 2
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe or Pro

<400> 7

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe or Pro

<400> 8

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 2

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro

<400> 9

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 3

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ala, Ile, Leu or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile or Pro
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <400> 10
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 11
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <400> 11
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 12
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature

 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <400> 12
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 13
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 4
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 13

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asp, His, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 14

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Trp

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 4

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Trp
 <400> 17
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 18
 <211
 > 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Ile, Pro, Gln, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Tyr
 <400> 18
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 19
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Gln, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly, Ser or Val
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Ser, Val
 <400> 19
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 5
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ser

```

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ser

<220><
221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala Val
<400> 20
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 6
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Arg or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Phe, His, Leu, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ala, Phe, Gly, His, Pro or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Asn, Pro, Arg, Ser or Val
<400> 21

```


Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Leu, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Phe, Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Met or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser or Val
 <400> 23
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 24
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 6
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa is Met or Pro

<400> 24

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Met or Pro

<400> 25

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 26

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 7

<220><221> misc_feature

```

<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg
<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gln or Arg
<400> 26
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 7
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Glu, Pro, Ser, Val or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val
<220><221>
> misc_feature
<222> (4)..(4)

```

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gln or Arg

<400> 27

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222>

> (3)..(3)

<223> Xaa is Glu, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<400> 28

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 29

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<400> 29

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 7

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly or Val

```

<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Arg
<400> 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 8
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser or Thr
<220><221>
> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Arg or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is His, Met or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Phe, Met or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val or Trp
<400> 31
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 32
<211> 5

```

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Arg or Trp

<400> 32

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 8

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Leu, Arg or Trp
 <400> 33
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 34
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 8
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala or Leu
 <400> 34
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ile, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Pro, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Arg, Ser or Val

<400> 36

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 9

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223>

> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser or Val

<400> 37
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 38
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 9
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg

 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Leu
 <400> 38
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 39
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 9
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Leu
 <400> 39
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 10
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Gln, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Leu, Arg or Ser

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is His, Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg, Ser or Trp
 <400> 40
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 41
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 10
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Thr or Val

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp
 <400> 41
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 42
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp

<400> 42

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Leu, Ser or Trp
 <400> 43
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 44
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Leu or Trp
 <400> 44

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 45
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Lys, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, His, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Glu, Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Ile, Lys, Asn, Arg, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Leu, Met, Arg, Ser or Trp

<400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 46

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 1

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Leu, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Leu, Met, Ser or Trp

<400> 46

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 47

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 1

<220><

221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Leu, Met, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Phe, Gly, His, Met, Ser or Trp
 <400> 47
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

 <210> 48
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser or Val
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Phe, Gly, His, Met or Ser
 <400> 48
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 49
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222>
 > (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Phe, Gly, His or Ser
 <400> 49
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 50
 <211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 2A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro or Val

<400> 50

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 51

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 2A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Gly, Leu, Pro, Gln or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Asp or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

 <223> Xaa is Phe or Pro
 <400> 51
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 52
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 2A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Pro or Gln
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<

223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe or Pro

<400> 52

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 53

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 2A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Pro or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pro

<400> 53

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 2B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Asn, Pro, Ser, Val or Tyr

<400> 54

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 2B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

 <223> Xaa is Phe or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val
 <400> 55
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 56
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 2B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Ser or Thr

<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <
 223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val
 <400> 56
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 57
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 2B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ser or Thr

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <400> 57
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 58
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 2C

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Leu, Pro, Gln, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Asp or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Ser, Thr, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Asn, Pro, Ser, Val or Tyr

<400> 58

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 2C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Gly, Leu, Pro, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asp or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val

<400> 59

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 2C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Leu, Pro or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 2C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Pro or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Leu or Val

<400> 61

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 3A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Gly, Lys, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 62

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 3A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 63

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 3A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

```

<223> Xaa is Leu
<220><221> misc_feature

<222>

> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Arg
<400> 64
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 3B
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Cys, Gly, Ile, Leu or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Asp, Gly, Lys, Ser, Thr or Val
<220><221> misc_feature

<222>

> (3)..(3)
<223> Xaa is Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala, Ile, Leu or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Ala, Gly, Ile or Pro

```

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 65

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 3B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Cys, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Lys or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 3B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Cys, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Arg

<400> 67

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 68

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 3C
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Cys, Gly, Ile, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp, Gly, Lys, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Glu, Gly, Pro, Arg, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala, Ile, Leu or Arg
 <220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile or Pro
 <220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <400> 68

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 69
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 3C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Cys, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Lys or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 69

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 70

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 3C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Cys, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Arg

<400> 70

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 4A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210>

> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, His, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 72

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Ser, Val or Trp
 <400> 73
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 74
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 4A

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Trp

<400> 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 75

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Trp

<400> 75

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 76

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 4B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr or Trp
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser

<400> 76

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4B

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp, His, Arg or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser
 <400> 77
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 4B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg or Thr

 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Arg or Ser
 <400> 78
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 79
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

 Consensus 4B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223>
 > Xaa is Gly, Arg or Ser
 <400> 79
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 4B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala or Ser

<

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Arg

<400> 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 4C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, His, Asn, Arg, Ser, Thr or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ile, Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223>

Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Leu, Arg, Ser or Val

<400> 81

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, His, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Pro, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Leu, Arg, Ser or Val

<400> 82

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val
 <400> 83
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 84
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 4C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Met
 <220><221> misc_feature

```

<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223>
> Xaa is Gly, Arg or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val
<400> 84
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 85
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 4C
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Met
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Leu
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223>
> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ala or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly
<220><221> misc_feature

```

```

<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Trp
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Gly, Leu or Ser
<400> 85
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 5A
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser, Val or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Gly, Ile, Pro, Gln, Arg or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly, Lys, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)

```

<223> Xaa is Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Tyr

<400> 86

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 87

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 5A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<

222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Ser or Val

<400> 87

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 5A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 88

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 89

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 5A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ile

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 89

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 5B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Ile, Pro, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Lys, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Tyr

<400> 90

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 5B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

```

<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Gly, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<
222> (7)..(7)
<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Ser or Val
<400> 91
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 5B
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly, Ser, Val or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Val
<220><221>
> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ser
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature

```

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala or Val
 <400> 92
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 93
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 5B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

 <223> Xaa is Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ile
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 93

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 5C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Gln, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Ile, Pro, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Lys, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Cys, Gly, Leu, Met, Pro, Ser, Val or Tyr

<400> 94

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 95

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 5C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Gln, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Gln, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220

><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Ser or Val

<400> 95

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 5C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Ile, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 96

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 5C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Gln or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ile

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Val

<400> 97

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 98

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Ile, Leu, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, His, Leu, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Phe, Gly, His, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Asn, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 98

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 99

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Leu, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Phe, Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 99

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Met or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<400> 100

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 6

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg


```

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Met or Pro
<400> 101
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 102
<211> 6
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 6
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly, Arg or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ala
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Leu, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Met or Pro

```

<400> 102

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 7A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val

<

220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser

<400> 103

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Pro, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser

<400> 104

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 105

<211

> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Glu, Gly, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature

 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Met or Ser
 <400> 105
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 106
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 7A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Gly or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Met or Ser
 <400> 106
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 107
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 7A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala
 <
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Gly or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Met or Ser

<400> 107

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 7B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Pro, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser

<400> 108

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 7B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Gln, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Pro, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser

<400> 109

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Met or Ser

<400> 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Met or Ser

<400> 111

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Met or Ser

<400> 112

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 113

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 7C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Pro, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Glu, Lys, Leu, Pro, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gln or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Trp
 <400> 113

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 114
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 7C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Gln, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Glu, Pro, Ser, Val or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ala, Pro, Arg, Ser, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu, Gly, His, Leu, Pro or Val

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, His, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Trp

<400> 114

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 7C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Pro or Arg

<220><221> misc_feature


```

<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Glu, Gly, Pro or Val
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223>
> Xaa is Gly, Met or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Ser or Trp
<400> 115
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 7C
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Pro or Val
<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Ala or Arg
<220><221> misc_feature

```

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Pro, Ser or Trp
 <400> 116
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 117
 <211>
 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 7C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ala
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Gly, Leu or Ser
 <400> 117
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 118
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 8A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature

 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Arg or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is His, Met or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<400> 118

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Arg or Trp

<220><

221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

```

<400> 119
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1           5
<210> 120
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 8A
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly or Lys
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Ser
<220>
><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Met
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala, Leu, Arg or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Arg or Ser
<400> 120
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1           5
<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly

<220

><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg or Ser

<400> 121

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

```

<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Ser
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Met
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Ala or Leu
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Leu or Met
<400> 122
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 123
<211> 7
<212>
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 8B
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Arg or Thr
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is His, Met or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Phe, Met or Arg

```


<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Trp or Tyr

<400> 123

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 124

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Arg or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser, Trp or Tyr

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Leu, Arg or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser or Trp
 <400> 125
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 126
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 8B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg or Ser
 <400> 126

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222

> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Pro or Ser

<400> 127

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 8C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is His, Met or Ser

<220><221>

> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Arg, Ser, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Pro, Gln, Ser or Tyr

<400> 128

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Phe, Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Ile, Leu, Arg or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser, Trp or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Pro or Ser

<400> 129

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 8C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Leu, Arg or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Leu, Pro or Ser

<400> 130

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 8C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Pro or Ser

<400> 131

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 8C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Met

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala or Leu

<

220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Pro or Ser

<400> 132

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 9A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ile, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Pro, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<400> 133

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg, Ser or Thr
 <220>
 ><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser or Val
 <400> 134
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 135
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 9A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Ser or Val

<400> 135

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ile or Leu

<400> 136

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ile or Leu

<400> 137

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 9B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ile, Leu or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Pro, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<400> 138

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Arg, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser or Val
 <400> 139
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 140
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 9B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa is Leu
 <220
 ><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Ser or Val
 <400> 140
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 141
 <211> 7
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 9B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Gly or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ile or Leu

<400> 141

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <400> 142
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 143
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 9C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Lys, Pro, Arg, Ser or Val

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Ile, Leu or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Pro, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Lys, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp or Tyr

<400> 143

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ile or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Met, Ser or Val

<400> 144

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Gly, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala, Met, Pro, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Leu, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Phe, Gly, Ile, Leu, Ser or Val
 <400> 145
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 146
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 9C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Pro, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala, Gly or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly or Leu

 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <400> 146
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 147
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 9C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature

 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ala or Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly or Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ile or Leu
 <400> 147
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 148
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 10A

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, His, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Gln, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is His, Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg, Ser or Trp

<220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val or Tyr
 <400> 148
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 149
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 10A
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, Asn, Pro, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Thr or Val
 <220><221> misc_feature

 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val
 <400> 149

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 150

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Asn, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val

<400> 150

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val

<400> 151

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10A

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Met

<400> 152

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 153

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 10B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Leu, Gln, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Leu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is His, Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 153

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10B

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Glu, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<400> 154
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 10B
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Met or Arg

 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val
 <400> 155
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 156
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
 Consensus 10B
 <220><221> misc_feature

 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg

```

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Leu, Ser or Trp
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Gly, Leu, Asn, Pro, Ser or Val
<400>
156
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5
<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM
Consensus 10B
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Glu
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Ser
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Lys or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222>
> (5)..(5)
<223> Xaa is Leu or Trp

```

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Gly, Pro or Ser
 <400> 157
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 158
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 10C
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly, His, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature

 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Glu, Leu, Gln, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is His, Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ala, Met, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Gly, Leu, Met, Arg, Ser or Trp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Asn, Pro, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser, Val or Trp

<400> 158

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 159

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Asn, Pro, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Met, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<400> 159

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Asn, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Met or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Gly, Leu, Met, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Ile, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<400> 160

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10C

<220>

><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu, Ser or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Gly, Ile, Met, Pro, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Gly, Leu, Asn, Pro, Ser or Val

<400> 161

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM

Consensus 10C

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Met
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Gly, Pro or Ser
 <400> 162
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 163
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Core CM consensus 1 sequence

<400> 163
 Ala Ala Pro Arg Ser
 1 5
 <210> 164
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 1 sequence

<400> 164
 Ala Ala Pro Arg Ser Phe
 1 5
 <210> 165
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Core CM consensus 2 sequence

<400> 165
 Ser Arg Arg Val Pro
 1 5
 <210> 166
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 166

Gln Ser Arg Arg Val Pro

1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 167

Gln Thr Arg Arg Val Pro

1 5

<210> 168

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 168

Ser Arg Arg Val Pro Leu

1 5

<210> 169

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 169

Ser Arg Arg Val Pro Val

1 5

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 170

Gln Ser Arg Arg Val Pro Leu

1 5

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 171

Gln Ser Arg Arg Val Pro Val

1 5

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 172

Gln Thr Arg Arg Val Pro Leu

1 5

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 2 sequence

<400> 173

Gln Thr Arg Arg Val Pro Val

1 5

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 3 sequence

<400> 174

Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 175

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 175

Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 176

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 176

Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 177

Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 178

Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 179

Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 180

Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 181

Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 182

Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 183

Gly Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 184

Gly Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 185

Gly Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 186

Gly Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 187

Gly Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 188

Gly Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 189

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 189

Ser Cys Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 190

Ser Cys Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 191

Ser Gly Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 192

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 192

Ser Gly Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 193

Ser Ser Gly Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 3 sequence

<400> 194

Ser Ser Ser Pro Pro Leu Gly Arg

1 5

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 4 sequence

<400> 195

Leu Arg Ser Gly Trp

1 5

<210> 196

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 4

<400

> 196

Met Leu Arg Ser Gly Trp

1 5

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 4

<400> 197

Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg

1 5

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 4

<400> 198

Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Gly

1 5

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 4

<400> 199

Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Leu

1 5

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 4

<400> 200

Met Leu Arg Ser Gly Trp Arg Ser

1 5

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 5 sequence

<400> 201

Val Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Expanded core CM consensus 5 sequence

<400> 202

Ile Val Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 5 sequence

<400> 203

Tyr Ile Val Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 204

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 5 sequence

<400> 204

Gln Tyr Ile Val Ser Arg Ser Ala

1 5

<210> 205

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 6 sequence

<400> 205

Ala Leu Arg Ala Pro

1 5

<210> 206

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 6 sequence

<400> 206

Arg Ala Leu Arg Ala Pro

1 5

<210> 207

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 7 sequence

<400> 207

Pro Ala Gly Arg Arg

1 5

<210> 208

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 7 sequence
 <400> 208

Pro Ala Gly Arg Arg Ser

1 5

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 7 sequence

<400> 209

Pro Ala Gly Arg Arg Ser Leu

1 5

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 7 sequence

<400> 210

Val Pro Ala Gly Arg Arg Ser

1 5

<210> 211

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 7 sequence

<400> 211

Val Pro Ala Gly Arg Arg Ser Leu

1 5

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 8 sequence

<400> 212

Gly Arg Ser Met Leu

1 5

<210> 213

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 213

Gly Arg Ser Met Leu Leu

1 5

<210> 214

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 214

Gly Arg Ser Met Leu Met

1 5

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 215

Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly

1 5

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 216

Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro

1 5

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 217

Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser

1 5

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 218

Gly Arg Ser Met Leu Met Gly

1 5

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 219

Gly Arg Ser Met Leu Met Pro

1 5

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 220

Gly Arg Ser Met Leu Met Ser

1 5

<210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 221

Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Gly

1 5

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 222

Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Gly

1 5

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 223

Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Gly

1 5

<210> 224

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 224

Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Gly

1 5

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 225

Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Gly

1 5

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 226

Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Gly

1 5

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 227

Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Pro

1 5

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 228

Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Pro

1 5

<210> 229

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence
 <400> 229
 Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Pro

1 5
 <210> 230
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence
 <400> 230
 Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Pro

1 5
 <210> 231
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence
 <400> 231
 Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Pro

1 5
 <210> 232
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence
 <400> 232
 Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Pro

1 5
 <210> 233
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 233

Gly Arg Ser Met Leu Leu Gly Ser

1 5

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 234

Gly Arg Ser Met Leu Leu Pro Ser

1 5

<210> 235

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 235

Gly Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 236

Gly Arg Ser Met Leu Met Gly Ser

1 5

<210> 237

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 237

Gly Arg Ser Met Leu Met Pro Ser

1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 8 sequence

<400> 238

Gly Arg Ser Met Leu Met Ser Ser

1 5

<210> 239

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 9 sequence

<400> 239

Leu Ala Arg Ala Gly

1 5

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 240

Leu Ala Arg Ala Gly Ile

1 5

<210> 241

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 241

Leu Ala Arg Ala Gly Leu

1 5

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 242

Pro Leu Ala Arg Ala Gly Ile

1 5

<210> 243

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 243

Pro Leu Ala Arg Ala Gly Leu

1 5

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 244

Arg Pro Leu Ala Arg Ala Gly Ile

1 5

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 9 sequence

<400> 245

Arg Pro Leu Ala Arg Ala Gly Leu

1 5

<210> 246

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 10 sequence

<400> 246

Glu Ser Arg Arg Trp

1 5

<210> 247

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 10 sequence

<400> 247

Glu Ser Arg Arg Trp Met

1 5

<210> 248

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 10 sequence

<400> 248

Glu Ser Arg Arg Trp Met Pro

1 5

<210> 249

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 10 sequence

<400> 249

Pro Glu Ser Arg Arg Trp Met Pro

1 5

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 250

Ile Leu Pro Arg Ser Pro Ala Phe

1 5

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400>

251

Val Ala Gly Arg Ser Met Arg Pro

1 5

<210> 252

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 252

Val Val Pro Glu Gly Arg Arg Ser

1 5

<210> 253

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 253

Gln Gly Arg Ala Ile Thr Phe Ile

1 5

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 254

Val Leu Ser Lys Gln Met Ser Phe

1 5

<210> 255

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 255

Leu Lys Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr

1 5

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 256

Lys Arg Met Pro Val Gln Phe Leu

1 5

<210> 257

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Cleavable moiety

<400> 257

Pro Gln His Arg Ile Val Ser Phe

1 5

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Cleavable moiety
 <400> 258

Tyr Lys Lys Phe Val Gly Ser Leu
 1 5

<210> 259

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 259

His Met Met Gln Tyr Ala Arg His
 1 5

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 260

Ile Pro Phe Ser Trp Ser Arg Phe
 1 5

<210> 261

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 261

Leu Ser Gln Ala Arg Trp Arg Lys
 1 5

<210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 262

Asp Ile Ser His Trp Arg Arg Ser

1 5

<210> 263

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 263

Arg Lys Thr Val Gln His Trp Trp

1 5

<210> 264

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 264

Arg Phe Tyr Arg Asn Gln Phe Phe

1 5

<210> 265

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 265

Arg Ser Leu Val Phe Ala Pro Ile

1 5

<210> 266

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 266

Arg Ser Pro Ser Arg Leu Lys Cys

1 5

<210> 267

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 267

Arg Lys Met Pro Asn Ile Thr Val

1 5

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matritase Cleavable Core CM Consensus Sequence 11

<220><221> misc_feature

<222>

> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Ile, Leu, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is His, Ile, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His, Leu, Met, Arg, Val or Tyr

<400> 268

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223>

> Xaa is Cys, Gly, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is His, Ile, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His, Met, Arg or Tyr

<400> 269

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, His, Lys, Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is His or Tyr
 <400> 270
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 271
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 11
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, His, Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala or Asp
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Asn
 <220><221> misc_feature

<222>

(8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 271

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 272

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 272

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 273

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 273

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Ile, Leu, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is His, Ile, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His, Leu, Met, Arg, Val or Tyr

<400> 274

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 275

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Asp or His

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His, Leu, Val or Tyr

<400> 275

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, His, Lys, Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His or Tyr

<400> 276

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, His, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 277

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 278

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala or Asp

<

220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 279

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 13

```

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Cys, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<

223> Xaa is Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ala, Cys, Gly, His, Leu, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Cys, Phe, Pro, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223>

> Xaa is Asp, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His, Leu, Asn, Arg, Ser, Val or Tyr

<400> 280

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1          5

<210> 281

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 13

<220><221> misc_feature

```

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Cys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ile, Ser or Tyr

 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Asp, Gly or His
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is His or Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is His
 <400> 281
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 282
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matritase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 13
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ile

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Asp or His

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is His

<400> 282

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 283

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Core CM Consensus Sequence 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu, Arg, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223>

Xaa is Glu, Gly, Ile, Asn, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Glu, Lys, Asn or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Pro, Gln or Ser

<400> 283

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 284

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Glu, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Gly or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Glu or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Pro, Gln or Ser

<400> 284

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 285

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala or Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Lys, Asn or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Pro
 <400> 285
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 286
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matritase Cleavable Subgenus of Core CM Consensus 14
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Leu or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Ser
 <
 220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Ala or Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Pro
 <400> 286
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 287
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matritase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 11
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Asp, Ile, Leu, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is His, Ile, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Leu, Met, Arg, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Leu, Gln, Arg or Ser

<400> 287

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 288

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Lys, Asn, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, Leu, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222>

> (4)..(4)

<223> Xaa is Cys, Gly, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Gly, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is His, Ile, Asn or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Met, Arg or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Glu, Gly, Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is Lys, Arg or Ser
 <400> 288
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 289
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matritase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 11
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Asn, Arg or Thr

 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Arg, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly, His, Lys, Asn, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Glu, Lys, Asn, Gln or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Lys or Arg

<400> 289

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 290

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys, Pro, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

```

<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Gly, His, Asn or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Ala or Asp
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is Asn
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is His
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Lys, Asn or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is Ala, Lys or Arg
<400> 290
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5          10
<210> 291
<211> 12
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```


<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys or Arg

<400> 291

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 292

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 11

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asp, Gly or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys

<400> 292

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 293

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Lys, Leu, Asn, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Met, Pro, Gln, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Asp, Ile, Leu, Arg, Ser or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Cys, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Asp, Gly or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Phe or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, His, Ile, Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is His, Ile, Asn, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Leu, Met, Arg, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Leu, Gln, Arg or Ser

<400> 293

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 294

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Asp, Gly, Lys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly, Pro or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Asn, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature

 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ala, Asp or His
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Asn or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is His, Leu, Val or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Asn, Gln or Arg
 <220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Gly, Lys, Leu, Gln or Arg

<400> 294

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210>

295

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 12

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Asn, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly, Lys, Pro, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Gly, His, Lys, Asn, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Asp
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Asn or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is His or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Glu, Lys, Asn, Gln or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

 <223> Xaa is Ala, Lys or Arg
 <400> 295
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 296
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matrilysin Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 12
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Ala, Asp, Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Lys, Pro, Arg or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223>
 > Xaa is Leu or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Gly, His, Asn or Ser

```

<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Ser
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Ala or Asp
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is Asn
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is His
<220><221>
> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Lys, Asn or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is Ala, Lys or Arg
<400> 296
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5          10
<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 12
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)

```


<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Lys, Pro or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Asp

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Lys or Arg
 <400> 297
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 298
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 12
 <220><221> misc_feature
 <222>
 > (1)..(1)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Asn or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ala or Asp
 <220>

```

><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is Asn or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is His
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Lys, Gln or Arg
<220><221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is Ala, Lys or Arg
<400> 298
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5          10
<210> 299
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 13

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, His, Ile, Lys, Asn, Arg, Ser, Thr,
or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Asp, Gly, His, Leu, Asn, Gln, Arg or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is Cys, Gly, His, Leu, Pro, Arg, Ser, Thr or Val
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is Ile, Leu, Met, Asn, Ser, Thr, Val or Tyr
<220><221> misc_feature

```

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Arg or Val

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Ala, Cys, Gly, His, Leu, Arg, Ser, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Cys, Phe, Pro, Ser, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala, Asp, Glu, Gly, His, Asn, Thr, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asp, Glu, His, Lys, Asn, Gln, Arg, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His, Leu, Asn, Arg, Ser, Val or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Glu, Gly, Lys, Leu, Asn, Gln, Arg, Ser, Val or Trp

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Glu, Gly, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg or Trp

<400> 299

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 300

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 13

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is His or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Cys or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ile, Ser or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly or Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Phe, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)

 <223> Xaa is Asp, Gly or His
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is His or Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is His
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Glu, Lys, Arg or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ala, Gly, Gln, Arg or Trp

<400> 300

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 301

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 13

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is His

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ile

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Asp or His

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Gly or Arg

<400> 301

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 302

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matrilysin Cleavable Expanded Core CM Consensus Sequence 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ala, Asp, Gly, Met, Asn, Pro, Arg or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, His, Lys, Pro, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu, Arg, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Glu, Gly, Ile, Asn, Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222>

```

> (5)..(5)
<223> Xaa is Gly
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Arg
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Pro or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is Ala, Gly or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is Glu, Lys, Asn or Tyr
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is Pro, Gln or Ser
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Glu, Lys or Arg
<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)
<223> Xaa is Asp, Glu, Gly, His or Arg
<400> 302
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1          5          10
<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 14
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Met, Asn, Pro, Arg or Thr

```


<220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ala, Pro or Ser
 <220><221> misc_feature

 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Glu, Arg or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pro or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ala, Gly or Tyr
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Glu or Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)

 <223> Xaa is Pro, Gln or Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Glu, Lys, Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is Glu, Gly or Arg

<400> 303

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly, Asn or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ala, Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu, Thr or Val

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Arg or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Lys, Asn or Tyr

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Asp, Gly or His

<400> 304

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 305

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Gly

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Arg

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Pro

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Gly or His

<400> 305

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uPA and/or Matriptase Cleavable Subgenus of Expanded Core CM Consensus 14

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Gly
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ser
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ala or Gly

 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Asn
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is Pro
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is Gly
 <400> 306

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 307

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 11 sequence

<400> 307

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn His

1 5

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 11 sequence

<400> 308

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His

1 5

<210> 309

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 11 or 12 sequence

<400> 309

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 11 or 12 sequence

<400> 310

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 311
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 11 sequence
 <400> 311

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His Gly Ser
 1 5 10

<210> 312
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> cleavable linker sequence

<400> 312
 Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
 1 5

<210> 313
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Core CM consensus 12 sequence

<400> 313
 Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His
 1 5

<210> 314
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Core CM consensus 12 sequence

<400> 314
 Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His
 1 5

<210> 315
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 315

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln

1 5

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 316

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser

1 5

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 317

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val

1 5

<210> 318

<211>

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 318

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu

1 5

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 319

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr

1 5

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 320

Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala

1 5 10

<210> 321

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 321

Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 322

Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg

1 5 10

<210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 323
 Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala
 1 5 10
 <210> 324
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 324
 Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys
 1 5 10
 <210> 325
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 325
 Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg
 1 5 10
 <210> 326
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 326
 Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala
 1 5 10
 <210> 327
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 327

Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys

1 5 10

<210> 328

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 328

Gly Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg

1 5 10

<210> 329

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 329

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala

1 5 10

<210> 330

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 330

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 331

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 331

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg

1 5 10

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 332

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala

1 5 10

<210> 333

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 333

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys

1 5 10

<210> 334

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 334

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg

1 5 10

<210> 335

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 335

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala

1 5 10

<210> 336
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 336
 Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys
 1 5 10

<210> 337
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 337

Arg Pro Leu Asn Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg
 1 5 10

<210> 338
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 338

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala

1 5 10

<210> 339
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 339

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 340

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 340

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg

1 5 10

<210> 341
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 341

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala

1 5 10

<210> 342
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 342

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys

1 5 10

<210> 343
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence
 <400> 343

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg

1 5 10

<210> 344
 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 344

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala

1 5 10

<210> 345

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 345

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys

1 5 10

<210> 346

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 346

Gly Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg

1 5 10

<210> 347

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 347

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Ala

1 5 10

<210> 348

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 348

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Lys

1 5 10

<210> 349

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 349

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Lys Arg

1 5 10

<210> 350

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 350

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Ala

1 5 10

<210> 351

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 351

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Lys

1 5 10

<210> 352

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 352

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gln Arg

1 5 10

<210> 353

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 353

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Ala

1 5 10

<210> 354

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 354

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Lys

1 5 10

<210> 355

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 355

Arg Pro Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Arg Arg

1 5 10

<210> 356

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 12 sequence

<400> 356

Lys Gly Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 357

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 13 sequence

<400> 357

Arg Ile Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 13 sequence

<400> 358

Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn

1 5

<210> 359

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 13 sequence

<400> 359

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

1 5 10

<210> 360

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 13 sequence

<400> 360

Thr Leu Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn Lys Asn

1 5 10

<210> 361

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 14 sequence

<400> 361

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 362

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 14 sequence

<400> 362

Thr Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro

1 5

<210> 363

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 14 sequence

<400> 363

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Core CM consensus 14 sequence

<400> 364

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro

1 5

<210> 365

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 14 sequence

<400> 365

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 366

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 14 sequence

<400> 366

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 367

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 14 sequence

<400> 367

Thr Ser Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 368

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Expanded core CM consensus 14 sequence

<400> 368

Thr Ser Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 369

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 369

Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His

1 5

<210> 370

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 370

Ser Ile Ala Arg Ser Asp Asn Leu

1 5

<210> 371

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 371

Leu Ser Gly Arg Ser Val Thr Gln

1 5

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 372

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu

1 5

<210> 373

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> cleavable linker sequence
 <400> 373

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly

1 5

<210> 374

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 374

Leu Tyr Gly Arg Ser Glu Asn Asn

1 5

<210> 375

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 375

Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn

1 5

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 376

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

1 5

<210> 377

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 377

Asn Thr Leu Ser Gly Arg Ser Glu Asn His Ser Gly

1 5 10

<210> 378

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 378

Pro Pro Ser Ile Ala Arg Ser Asp Asn Leu Ala Asn

1 5 10

<210> 379

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 379

Thr Gly Leu Ser Gly Arg Ser Val Thr Gln Thr Ser

1 5 10

<210> 380

<211> 8

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 380

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln

1 5

<210> 381

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 381

Lys Gly Leu Thr Gly Arg Ser Asp Arg His Gln Ala

1 5 10

<210> 382

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 382

Lys Asn Leu Tyr Gly Arg Ser Glu Asn Asn Gly Asn

1 5 10

<210> 383

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 383

Thr Leu Arg Leu Gly Arg Ser Asp Asn Asn Lys Asn

1 5 10

<210> 384

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 384

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly

1 5 10

<210> 385

<211> 5

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(5)

<223> is repeated
 <400> 385
 Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 386
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <220><221> REPEAT
 <222> (1)..(4)
 <223> is repeated
 <400> 386
 Gly Gly Gly Ser
 1
 <210> 387
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <400> 387
 Gly Gly Ser Gly
 1

 <210> 388
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <400> 388
 Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5
 <210> 389
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <400> 389
 Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5
 <210> 390
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <400> 390
 Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5
 <210> 391
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Linking peptide
 <400> 391
 Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5
 <210> 392
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide
 <400> 392
 Gly Ser Ser Ser Gly
 1 5
 <210> 393
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linking peptide

<400> 393

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

1 5 10

<210> 394

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 394

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 395

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 395

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

1 5 10

<210> 396

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 396

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

1 5 10 15

<210> 397

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 397

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 398

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser

1 5 10

<210> 399

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 399

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 400

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 400

Gly Ser Ser Gly Thr

1 5

<210> 401

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linking peptide

<400> 401

Gly Ser Ser Gly

1

<210> 402

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 402

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Trp Val

1 5

<210> 403

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 403

Ser Ala Arg Gly Pro Ser Arg Trp

1 5

<210> 404

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 404

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Phe Lys

1 5

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 405

Thr Ala Arg Gly Pro Ser Trp

1 5

<210> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 406

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 407

Gly Gly Trp His Thr Gly Arg Asn

1 5

<210> 408

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 408

His Thr Gly Arg Ser Gly Ala Leu

1 5

<210> 409

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 409

Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly Gly

1 5

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 410

Leu Thr Gly Arg Ser Gly Ala

1 5

<210> 411

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 411

Ala Ala Arg Gly Pro Ala Ile His

1 5

<210> 412

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 412

Arg Gly Pro Ala Phe Asn Pro Met

1 5

<210> 413

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 413

Ser Ser Arg Gly Pro Ala Tyr Leu

1 5

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 414

Arg Gly Pro Ala Thr Pro Ile Met

1 5

<210> 415

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 415

Arg Gly Pro Ala

1

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 416

Gly Gly Gln Pro Ser Gly Met Trp Gly Trp

1 5 10

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 417

Phe Pro Arg Pro Leu Gly Ile Thr Gly Leu

1 5 10

<210> 418

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 418

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 419

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 419

Ser Pro Leu Thr Gly Arg Ser Gly

1 5

<210> 420

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 420

Leu Ala Pro Leu Gly Leu Gln Arg Arg

1 5

<210> 421

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 421

Ser Gly Gly Pro Leu Gly Val Arg

1 5

<210> 422

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 422

Pro Leu Gly Leu

1

<210> 423

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 423

Gly Pro Arg Ser Phe Gly Leu

1 5

<210> 424

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 424

Gly Pro Arg Ser Phe Gly

1 5

<210> 425

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 425

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser

1 5

<210> 426

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 426

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala

1 5

<210> 427

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cleavable moiety
 <400> 427
 Ala Gln Asn Leu Leu Gly Met Val

1 5

<210> 428
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cleavable moiety
 <400> 428

Ser Thr Phe Pro Phe Gly Met Phe
 1 5

<210> 429
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

> Cleavable moiety

<400> 429
 Pro Val Gly Tyr Thr Ser Ser Leu
 1 5

<210> 430
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Cleavable moiety
 <400> 430

Asp Trp Leu Tyr Trp Pro Gly Ile
 1 5

<210> 431
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Cleavable moiety
 <400> 431

Met Ile Ala Pro Val Ala Tyr Arg
 1 5

<210> 432

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 432

Arg Pro Ser Pro Met Trp Ala Tyr
 1 5

<210> 433

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 433

Trp Ala Thr Pro Arg Pro Met Arg
 1 5

<210> 434

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 434

Phe Arg Leu Leu Asp Trp Gln Trp
 1 5

<210> 435

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 435

Leu Lys Ala Ala Pro Arg Trp Ala

1 5

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 436

Gly Pro Ser His Leu Val Leu Thr

1 5

<210> 437

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 437

Leu Pro Gly Gly Leu Ser Pro Trp

1 5

<210> 438

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 438

Met Gly Leu Phe Ser Glu Ala Gly

1 5

<210> 439

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 439

Ser Pro Leu Pro Leu Arg Val Pro

1 5

<210> 440

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 440

Arg Met His Leu Arg Ser Leu Gly

1 5

<210> 441

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 441

Leu Ala Ala Pro Leu Gly Leu Leu

1 5

<210> 442

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 442

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro

1 5

<210> 443

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 443

Leu Leu Ala Pro Ser His Arg Ala

1 5

<210> 444

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 444

Pro Ala Gly Leu Trp Leu Asp Pro

1 5

<210> 445

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cleavable moiety

<400> 445

Ile Ser Ser Gly Leu Ser Ser

1 5

<210> 446

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spacer peptide

<400> 446

Gln Gly Gln Ser Gly Gln

1 5

<210>

> 447

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Av1 Antibody Heavy Chain

<400> 447

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

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

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 448

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Av1 Antibody Light Chain

<400> 448

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 449
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain

<400> 449

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 450

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain

<400> 450

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 451

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain

<400> 451

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 452

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain

<400> 452

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 453

<211> 21
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain
 <400> 453

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His
 1 5 10 15
 Trp Val Pro Ile Thr
 20

<210> 454
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> N-terminal sequence attached to AV1 light chain
 <400> 454

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn
 1 5 10 15
 Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys
 20

<210> 455
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> C225v5 Antibody Heavy Chain
 <400> 455

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
Lys

<210> 456

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C225v4 Antibody Heavy Chain

<400> 456

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

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

50	55	60	
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe			
65	70	75	80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala			
	85	90	95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
	130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
	165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 457

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C225v6 Antibody Heavy Chain

<400> 457

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

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 458

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C225 Antibody Light Chain

<400> 458

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

35 40 45
 Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 459
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc4
 <400> 459
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

<210> 460

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc4

<400> 460

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 461

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc5

<400> 461

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 462

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc5

<400> 462

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 463

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc7

<400> 463

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

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

<210> 464

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc7

<400> 464

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 465

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc8

<400> 465

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 466
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc8
 <400> 466
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys His Ile Gly Arg Thr Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 467

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc13

<400> 467

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

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

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

<210> 468

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc13

<400> 468

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

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

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

<210> 469

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc16

<400> 469

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 470

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc16

<400> 470

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Tyr Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 471

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc19

<400> 471

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 472

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc19

<400> 472

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

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

85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 473

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc21

<400> 473

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 474

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc21

<400> 474

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

 85 90 95
 Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 475

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc24

<400> 475

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 476

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc24

<400> 476

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 477

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc26

<400> 477

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Val Ala Pro Leu

 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 478

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc26

<400> 478

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 479

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc27

<400> 479

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 480

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc27

<400> 480

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Tyr Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 481

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc28

<400> 481

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 482

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc28

<400> 482

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 483

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc30

<400> 483

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

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

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

85 90 95

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

100 105

<210> 484

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc30

<400> 484

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 485

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc31

<400> 485

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 486

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc31

<400> 486

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

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

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

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 487

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc32

<400> 487

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 488

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc32

<400> 488

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

1 5 10 15

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

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

35 40 45
Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 489

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc37

<400> 489

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

100

105

<210> 490

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc37

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro His Asn Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 491

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc39

<400> 491

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 492

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc39

<400> 492

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

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

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 493

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc40

<400> 493

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 494

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Amino Sequence Hc40

<400> 494

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Pro Pro Phe Phe Gly Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 495

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Light Chain Amino Sequence Lc47

<400> 495

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 496

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable Heavy Chain Amino Sequence Hc47

<400> 496

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 497

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4B2 Light Chain

<400> 497

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Leu Asp Ala Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 498

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4B2 Heavy Chain

<400> 498

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Gln Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 499

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4D11 Light Chain

<400> 499

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 500

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4D11 Heavy Chain

<400> 500

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 501

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4E7 Light Chain

<400> 501

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 502

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4E7 Heavy Chain

<400> 502

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Glu Glu Met Gly Trp Gln Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 503

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4E11 Light Chain

<400> 503

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Asp Ala Pro Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 504

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 4E11 Heavy Chain

<400> 504

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 505

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 6B7 Light Chain

<400> 505

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 506

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 6B7 Heavy Chain

<400> 506

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 507

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 6F8 Light Chain

<400> 507

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Val Ala Pro Leu

85 90 95

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

100 105

<210> 508

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Variable 6F8 Heavy Chain

<400> 508

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Asp Glu Met Gly Trp Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 509

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> 4D11 Light Chain

<400> 509

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro
85 90 95

Leu Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 510

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4D11 Heavy Chain

<400> 510

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

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

20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Ser Ile Asp Pro Glu Gly Arg Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Ile Gly Gly Arg Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
160		
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 511

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4D1lv2 Heavy Chain

<400> 511

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

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 512

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 4D11v2 Light Chain

<220><221> misc_feature

<222> (182)..(182)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 512

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 513

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 513

Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5

<210> 514

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400>

> 514

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly

1 5

<210> 515

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 515

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr

1 5 10 15

<210> 516

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 516

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met

1 5 10

<210> 517

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 517

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Glu Pro Gly Thr Tyr Val Pro Thr

1 5 10 15

<210> 518

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 518

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Gly Gln Ile Trp His Pro Pro

1 5 10 15

<210> 519

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 519

Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys

1 5 10 15

<210> 520

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 520

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gly Ser Ser Ala Ser Gln Ser Gly

1 5 10 15

Gln Gly Ser His Cys Leu Ile Pro Ile Asn Met Gly Ala Pro Ser Cys

20 25 30

<210> 521

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 521

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 522

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 522

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 523

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 523

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 524

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 524

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 525

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 525

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 526

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 526

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 527

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 527

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 528

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 528

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 529

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 529

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 530

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 530

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Pro Gly

<210> 531

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 531

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 532

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 532

Cys Asn His His Tyr Phe Tyr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 533

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 533

Cys Asn His His Tyr His Tyr Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 534

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 534

Cys Asn His Val Tyr Phe Gly Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 535

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 535

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 536

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 536

Cys Pro His Phe Thr Thr Thr Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 537

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 537

Cys Asn His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 538

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 538

Cys His His Phe Thr Leu Thr Thr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 539

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 539

Cys Pro Tyr Tyr Thr Leu Ser Tyr Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 540

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 540

Cys Pro His Val Ser Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 541

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 541

Ala Asp His Val Phe Trp Gly Ser Tyr Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 542

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 542

Tyr Asn Pro Cys Ala Thr Pro Met Cys Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5 10 15

Gly

<210> 543

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 543

Cys His His Val Tyr Trp Gly His Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 544

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asn or Pro

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is His, Val or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Tyr or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Phe, Trp, Thr or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Tyr, Gly, Thr or Ser

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Thr, Ser, Tyr or His

<400> 544

Cys Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Gly Cys Ile Ser Pro Arg Gly

1 5 10 15

Cys Gly

<210> 545

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 545

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Gly Gln Pro Ile Pro Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 546

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 546

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Thr Gln Pro Tyr His Val Ser Arg

1 5 10 15

<210> 547

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> masking moiety

<400> 547

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

1 5 10 15

<210> 548

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 548

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile

1 5 10 15

Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Asn Gly

20 25

<210> 549

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 549

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Phe Leu Arg Cys Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 550

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 550

Gln Leu Gly Leu Pro Ala Tyr Met Cys Thr Phe Glu Cys Leu Arg

1 5 10 15

<210> 551

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> masking moiety

<400> 551

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Gly Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 552

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 552

Ser Cys Ser Leu Trp Thr Ser Gly Ser Cys Leu Pro His Ser Pro

1 5 10 15

<210> 553

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 553

Tyr Cys Leu Gln Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Met Cys Gly Arg

1 5 10 15

<210> 554

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 554

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 555

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 555

Pro Trp Cys Met Gln Arg Gln Asp Tyr Leu Arg Cys Pro Gln Pro

1 5 10 15

<210> 556

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 556

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 557

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 557

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Val Gln Gly

1 5 10 15

<210> 558

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 558

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Arg Gly

1 5 10 15

<210> 559

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 559

Cys Asn Leu Trp Ile Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Pro Gly

1 5 10 15

<210> 560

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 560

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Ala Pro Trp

1 5 10 15

<210> 561

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 561

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Asp Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 562

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 562

Cys Asn Leu Trp Val Ser Gly Gly Asp Cys Arg Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

<210> 563

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 563

Cys Asn Leu Trp Leu His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 564

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 564

Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Gln Gly

1 5 10 15

<210> 565

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 565

Cys Thr Thr Trp Phe Cys Gly Gly Asp Cys Gly Val Met Arg Gly

1 5 10 15

<210> 566

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 566

Cys Asn Ile Trp Gly Pro Ser Val Asp Cys Gly Ala Leu Leu Gly

1 5 10 15

<210> 567

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 567

Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Glu Gly

1 5 10 15

<210> 568

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 568

Tyr Cys Leu Asn Leu Pro Arg Tyr Met Gln Asp Met Cys Trp Ala

1 5 10 15

<210> 569

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 569

Tyr Cys Leu Ala Leu Pro His Tyr Met Gln Ala Asp Cys Ala Arg

1 5 10 15

<210> 570

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 570

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Ala

1 5 10 15

<210> 571

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 571

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Ser Ala Phe Trp Asn Asn Arg

1 5 10 15

<210> 572

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 572

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Asn Asp Val Ser Tyr Trp Ser Asn Thr

1 5 10 15

<210> 573

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 573

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp

1 5 10

<210> 574

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 574

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Ser Ala

1 5 10 15

<210> 575

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 575

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 576

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 576

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ser

1 5 10 15

<210> 577

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 577

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Asn Asn Thr

1 5 10 15

<210> 578

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 578

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Gly Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ser

<210> 579

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 579

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Ser Gly Leu

1 5 10 15

<210> 580

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 580

Cys Tyr Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Gly Ser Tyr Trp Asn Ser Thr

1 5 10 15

<210> 581

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 581

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Ser Asp Val Ser Tyr Trp Gly Asn Ile

1 5 10 15

<210> 582

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 582

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp

1 5 10

<210> 583

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 583

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ser Tyr Trp Gly Ser Thr

1 5 10 15

<210> 584

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 584

Cys Phe Leu Tyr Ser Cys Thr Asp Val Ala Tyr Trp Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 585

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 585

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Val Asp

1 5 10 15

Pro Leu Gln Gly

20

<210> 586

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 586

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Gly

1 5 10 15

Asp Thr Asn Gly

20

<210> 587

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 587

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Glu

1 5 10 15

Asp Ser Asn Gly

20

<210> 588

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 588

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Ile Asp

1 5 10 15

Asn Ile Asp Gly

20

<210> 589

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 589

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Gly

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 590

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 590

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Leu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Gly

20

<210> 591

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 591

Gly Gly Pro Ala Leu Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ser Gly

20

<210> 592

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 592

Gly Ala Pro Val Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Met Gly

20

<210> 593

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 593

Gly Gln Gln Gln Trp Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Asn Gly

20

<210> 594

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 594

Gly Lys Ser Glu Phe Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Ile Gly

20

<210> 595

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 595

Gly Thr Pro Gly Gly Cys Asn Ile Trp Ala Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Glu Gly

20

<210> 596

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 596

Gly Ala Ser Gln Tyr Cys Asn Leu Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Gly Trp Arg Gly

20

<210> 597

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 597

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Trp Val Glu

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 598

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 598

Gly Cys Asn Ile Trp Ala Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Val Asp

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 599

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 599

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ala Trp Val Asp

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 600

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 600

Gly Cys Asn Ile Trp Ile Val Gly Gly Asp Cys Arg Pro Phe Ile Asn

1 5 10 15

Asp Gly

<210> 601

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 601

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Pro Val Val Phe

1 5 10 15

Gly Gly

<210> 602

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 602

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Ser Gly Gly Asp Cys Arg Met Phe Met Asn

1 5 10 15

Glu Gly

<210> 603

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 603

Gly Cys Asn Ile Trp Val Asn Gly Gly Asp Cys Arg Ser Phe Val Tyr

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 604

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 604

Gly Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg Gly Trp Glu Ala

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 605

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 605

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 606

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 606

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

1 5 10 15

Ser Gly

<210> 607

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 607

Gly Cys Asn Ile Trp Ala His Gly Gly Asp Cys Arg Gly Phe Ile Glu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 608

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 608

Gly Phe Leu Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Thr Gly

<210> 609

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 609

Gly Ile Tyr Glu Asn Cys Asn Ile Trp Leu Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Met Gly

<210> 610

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 610

Gly Ile Pro Asp Asn Cys Asn Ile Trp Ile Asn Gly Gly Asp Cys Arg

1 5 10 15

Tyr Gly

<210> 611

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 611

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His

1 5 10 15

Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 612

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 612

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His

1 5 10 15

Trp Val Pro Ile Thr

20

<210> 613

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 613

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn

1 5 10 15

Tyr Ala His Ile Phe Met Asp Cys

20

<210> 614

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 614

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 615

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 615

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 616

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 616

Glu Ser Ser Cys Val Trp Asn Tyr Val His Ile Tyr Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 617

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 617

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 618

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 618

Tyr Arg Thr Cys Ser Trp Asn Tyr Val Gly Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 619

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 619

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 620

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 620

Tyr Gly Ser Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 621

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 621

Tyr Gly Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 622

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 622

Tyr Thr Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys

1 5 10 15

<210> 623

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 623

Tyr Pro Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Asp Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 624

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 624

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 625

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 625

Trp Ser Asn Cys His Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 626

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 626

Asp Arg Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val Arg Ile Ser Tyr Asp Cys

1 5 10 15

<210> 627

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 627

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 628

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 628

Ser Arg Ser Cys Ile Trp Asn Tyr Ala His Ile His Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 629

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 629

Ser Met Ser Cys Tyr Trp Gln Tyr Glu Arg Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 630

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 630

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val Ser Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 631

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 631

Ser Gly Ser Cys Lys Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 632

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 632

Tyr Lys Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 633

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 633

Tyr Gly Ser Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys

1 5 10 15

<210> 634

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 634

Phe Ser Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

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

<210> 635

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 635

Trp Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Leu Asp Cys

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

<210> 636

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 636

Tyr Gly Ser Cys Gln Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

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

<210> 637

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 637

Tyr Arg Ser Cys Asn Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

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

<210> 638

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 638

Asn Met Ser Cys His Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Leu Asp Cys

1 5 10 15

<210> 639

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 639

Phe Gly Pro Cys Thr Trp Asn Tyr Ala Arg Ile Ser Trp Asp Cys

1 5 10 15

<210> 640

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 640

Xaa Xaa Ser Cys Xaa Trp Xaa Tyr Val His Ile Phe Xaa Asp Cys

1 5 10 15

<210> 641

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 641

Met Gly Val Pro Ala Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 642

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 642

Arg Asp Thr Gly Gly Gln Cys Arg Trp Asp Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 643

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 643

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 644

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 644

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 645

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 645

Asp Gly Gly Pro Ala Gly Cys Ser Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 646

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 646

Ala Val Gly Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 647

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 647

Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Asp Cys Gly Glu Gly Glu

1 5 10 15

Gly Pro

<210> 648

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 648

Gly Gly Val Pro Glu Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 649

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 649

Ala Glu Val Pro Ala Gly Cys Trp Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 650

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 650

Ala Gly Val Pro Ala Gly Cys Thr Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 651

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 651

Ser Gly Ala Ser Gly Gly Cys Lys Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met

1 5 10 15

Asp Cys

<210> 652

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 652

Thr Pro Gly Cys Arg Trp Asn Tyr Val His Ile Phe Met Glu Cys Glu

1 5 10 15

Ala Leu

<210> 653

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 653

Val Gly Val Pro Asn Gly Cys Val Trp Asn Tyr Ala His Ile Phe Met

1 5 10 15

Glu Cys

<210> 654

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 654

Pro Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 655

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 655

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

1 5 10 15

<210> 656

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 656

Gln Gly Asp Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Ile Thr

1 5 10 15

<210> 657

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 657

Xaa Gly Ala Phe Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val Pro Asn Thr

1 5 10 15

<210> 658

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 658

Arg Gly Asp Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 659

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 659

Ser Gly Val Gly Arg Asp Arg Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 660

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 660

Trp Ala Gly Gly Asn Asp Cys Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Ile

1 5 10 15

Pro Asn Thr

<210> 661

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 661

Trp Gly Asp Gly Met Asp Val Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Val Thr

<210> 662

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 662

Ala Gly Ser Gly Asn Asp Ser Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 663

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 663

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

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 664

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 664

Arg Glu Cys Gly Arg Cys Gly Asp Ile Pro Phe Pro Ala His Trp Val

1 5 10 15

Pro Arg Thr

<210> 665

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 665

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 666

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 666

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly

1 5

<210> 667

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 667

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp

1 5

<210> 668

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 668

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu

1 5 10

<210> 669

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 669

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 670

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 670

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala

1 5 10 15

<210> 671

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 671

Ile Glu Gly Arg

1

<210> 672

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 672

Ile Asp Gly Arg

1

<210> 673

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 673

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg

1 5

<210> 674

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 674

Pro Leu Gly Leu Trp Ala

1 5

<210> 675

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 675

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 676

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 676

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala

1 5

<210> 677

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 677

Gly Ile Ala Gly Gln

1 5

<210> 678

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 678

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Ile

1 5

<210> 679

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 679

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 680

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 680

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val

1 5

<210> 681

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 681

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg

1 5

<210> 682

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 682

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr

1 5

<210> 683

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> cleavable linker sequence

<400> 683

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser

1 5

<210> 684

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> C225v5 Antibody Heavy Chain with Signal Peptide

<400> 684

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacgaattcg 60

caggtgcagc tgaacacagag cggcccgggc ctggtgcagc cgagccagag cctgagcatt 120

acctgcaccg tgagcggett tagcctgacc aactatggcg tgcattgggt gcgccagagc 180

cggggcaaag gcctggaatg gctgggcgtg atttggagcg gcggcaacac cgattataac 240

accccgttta ccagccgcct gaggcattaac aaagataaca gcaaaagcca ggtgtttttt 300

aaaatgaaca gcctgcaaag ccaggatacc gcgatttatt attgcgcgcg cgcgctgacc 360
tattatgatt atgaatttgc gtattggggc cagggcaccc tggtagaccgt gagcgcggt 420
agcaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtctcagga 600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac ccagacctac 660
atctgcaacg tgaatcaca gccccagcaac accaagggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 720
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctcccg gaccttgag 840
gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 960

acgtaccgtg tggtagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1020
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg 1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320
cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1380

aagagcctct cctgtctcc gggtaaatga 1410

<210> 685

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C225v5 Antibody Heavy Chain with Signal Peptide

<400> 685

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
 65 70 75 80
 Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser
 85 90 95
 Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 210 215 220
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 225 230 235 240
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 245 250 255
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

355 360 365
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

420 425 430
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 686

<211> 858

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3954-2787-c225 Light Chain with Signal Peptide

<400> 686

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacgaattcg 60
 caaggccagt ctggccagtg catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 120
 tacggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggatccg gtacctccac ctccggccgt 180

tccgcgaacc cgctgggtgg cagtagcggt acccagatct tgctgacca gagcccgtg 240
attctgagcg tgagcccgga cgaactgtg agcttttagct gccgcgcgag ccagagcatt 300
ggcaccaaca ttcatggta tcagcagcgc accaacggca gcccgcgcct gctgattaaa 360
tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc 420

gattttaccc tgagcattaa cagcgtggaa agcgaagata ttgcggatta ttattgccag 480
cagaacaaca actggccgac cacctttggc gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg 540
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccatctgatg agcagttgaa atctggaact 600
gcctctgttg tgtgctgct gaataacttc tatccagag aggccaaagt acagtggaag 660
gtggataacg cctccaatc gggtaactcc caggagagtgc tcacagagca ggacagcaag 720
gacagcacct acagcctcag cagcaccttg acgtgagca aagcagacta cgagaaacac 780
aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag ggctgagct cggccgtcac aaagagcttc 840

aacaggggag agtgtag 858

<210> 687

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3954-2787-c225 Light Chain with Signal Peptide

<400> 687

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly

20 25 30

Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro

50 55 60

Arg Gly Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val

65 70 75 80

Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala

85 90 95

Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn

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

165 170 175
 Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 180 185 190
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 195 200 205
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 210 215 220
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys

225 230 235 240
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 245 250 255
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 260 265 270
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 275 280 285

<210> 688

<211> 798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 3954-2787-c225 Light Chain

<400> 688

caaggccagt ctggccagtg catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg	60
tacggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggatccg gtacctccac ctccggccgt	120
tccgcgaacc cgcgtggtgg cagtagcggg acccagatct tgctgacca gagcccggtg	180

attctgagcg tgagcccgagg cgaacgtgtg agcttttagct gccgcgcgag ccagagcatt 240
ggcaccaaca ttcatgtgta tcagcagcgc accaacggca gccgcgcct gctgattaaa 300
tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc 360
gattttaccg tgagcattaa cagcgtggaa agcgaagata ttgcggatta ttattgccag 420

cagaacaaca actggccgac cacctttggc gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg 480
gtggctgcac catctgtctt catcttcccg ccacatgatg agcagttgaa atctggaact 540
gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc tatcccagag aggccaaagt acagtggaag 600
gtggataacg ccttccaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 660
gacagcacct acagcctcag cagcaccttg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 720
aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag ggctgagct cggccgtcac aaagagcttc 780
aacaggggag agtggttag 798

<210> 689

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 3954-2787-c225 Light Chain

<400> 689

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly

1 5 10 15

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Ser

35 40 45

Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val

50 55 60

Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80

Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg

85 90 95

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg

100 105 110

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

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

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
245 250 255
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 690

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 690

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys

1 5

<210> 691

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> masking moiety

<400> 691

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Asn Ile Trp Leu Val Gly Gly Asp Cys

1 5 10 15

Arg Gly Trp Gln Gly

20

<210> 692

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-CTLA-4 scFv

<400> 692

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

65 70 75 80

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

100 105 110

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Ser Tyr Asn Val Tyr

130 135 140

Tyr Thr Lys Leu Ser Ser Ser Gly Thr Gln Val Gln Leu Val Gln Thr

145 150 155 160

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

165 170 175
Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln

180 185 190
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly

195 200 205
Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

210 215 220
Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

225 230 235 240
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Trp

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

260 265 270
Ser

<210> 693

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-CTLA-4 scFv

<400> 693

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

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

20 25 30
Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser

35 40 45
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro

50 55 60
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr

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

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

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

<210> 694

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Display Platform CYTX-DP-XXXXXXX

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(24)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 694

Gly Gln Ser Gly Gln Glu Tyr Met Pro Met Glu Gly Gly Ser Gly Gln

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

Val Val Gly Val Gly Tyr Gly Ser Gly Pro Gly Gly Ser Tyr Gly Phe

65 70 75 80

Ser Tyr Gly Ala Gly Leu Gln Phe Asn Pro Met Glu Asn Val Ala Leu

85 90 95

Asp Phe Ser Tyr Glu Gln Ser Arg Ile Arg Ser Val Asp Val Gly Thr

100 105 110

Trp Ile Leu Ser Val Gly Tyr Arg Phe Gly Ser Lys Ser Arg Arg Ala

115 120 125

Thr Ser Thr Val Thr Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Asp Ala Gln Gly Gln

130 135 140

Met Asn Lys Met Gly Gly Phe Asn Leu Lys Tyr Arg Tyr Glu Glu Asp

145 150 155 160

Asn Ser Pro Leu Gly Val Ile Gly Ser Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala Gly His His His His His His

180 185 190

His His

<210> 695

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Display Platform SP-CYTX-DP-XXXXXXX

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(47)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 695

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

1 5 10 15

Thr Ala Gly Thr Ser Val Ala Gly Gln Ser Gly Gln Glu Tyr Met Pro

20 25 30

Met Glu Gly Gly Ser Gly Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser

35 40 45

Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Ser Ala Tyr Tyr Gly Ile Thr Ala Gly Pro Ala Tyr Arg Ile Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Gly Gly Ser Tyr Gly Phe Ser Tyr Gly Ala Gly Leu Gln Phe Asn

100 105 110

Pro Met Glu Asn Val Ala Leu Asp Phe Ser Tyr Glu Gln Ser Arg Ile

115 120 125

Arg Ser Val Asp Val Gly Thr Trp Ile Leu Ser Val Gly Tyr Arg Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Ser Asp Ala Gln Gly Gln Met Asn Lys Met Gly Gly Phe Asn Leu

165 170 175

Lys Tyr Arg Tyr Glu Glu Asp Asn Ser Pro Leu Gly Val Ile Gly Ser

180 185 190

Phe Thr Tyr Thr Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gln Ala Ala Ala

195 200 205

Gly His His His His His His His His

210

215

<210> 696

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker sequence

<400> 696

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1

5