



등록특허 10-2777500



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월11일

(11) 등록번호 10-2777500

(24) 등록일자 2025년03월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7011246
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월23일
심사청구일자 2021년09월17일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월20일
- (65) 공개번호 10-2018-0050412
- (43) 공개일자 2018년05월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/053525
- (87) 국제공개번호 WO 2017/053856
국제공개일자 2017년03월30일
- (30) 우선권주장
62/222,605 2015년09월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020150046789 A*
WO2014056783 A1
WO2014026839 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자
스미쓰 에릭
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내
하베르 라우릭
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 최적화된 항-CD3 이중특이적 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 CD3에 결합하는 항체, 및 이의 사용 방법을 제공한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명의 항체는 낮은 친화도로 인간 CD3에 결합하여, 인간 T 세포 증식을 유도하고, 따라서 높은 효능으로 종양 세포의 T 세포-매개된 사멸을 유도한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명 (뒷면에 계속)

대표도

```

      프레임워크 1          CDR 1          프레임워크 2          CDR 2
생식계열 hlgRV EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-P EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-6 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-62 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-63 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-64 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-65 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-68 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-69 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-10 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-11 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-12 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-13 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-14 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-15 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-16 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-17 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-18 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-19 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-20 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR
CD3-VH-21 EVQLVESGGGLVQPSRSLRLSCAASGFTFDYVHWVQAAPGKLEWVSGISWNSGSR

      프레임워크 3          CDR 3          프레임워크 4
생식계열 hlgRV GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-P GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-6 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-62 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-63 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-64 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-65 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-68 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-69 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-10 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-11 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-12 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-13 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-14 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-15 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-16 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-17 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-18 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-19 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-20 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
CD3-VH-21 GTADSVKGRPTISRDAKNSLYIQNLSRAEDFALYYCAMHISGVGFYFVHPWGQQTIVYVS
  
```

은 시험관내 검정법으로 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인, 및 인간 종양-연관된 항원에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 분자를 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는 표적 항원, 예컨대 PSMA를 발현하는 종양의 성장을 저해할 수 있다. 본 발명의 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자는 상향조절 또는 유도된 표적화된 면역 반응이 바람직하고/하거나 치료적으로 이로운 질환 및 장애의 치료에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 면역요법, 즉 효과기 세포 면역조절이 타당한 다양한 암 또는 다른 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

C07K 16/3069 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

밥 로버트

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

첸 강

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

맥도날드 더글라스

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버
 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

인간 CD3 및 시노몰거스(cynomolgus) CD3에 대해 약한 결합 내지 검출가능하지 않은 결합을 나타내는 제1 항원 결합 아암(arm) 및 종양-연관된 항원에 결합하는 제2 항원 결합 아암을 포함하는 이중특이적 항체로서,

상기 제1 항원 결합 아암은 중쇄 가변 영역 (HCVR) 및 공통 경쇄를 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 36, 38 및 40 또는 서열번호 140, 142, 및 144의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하고, 상기 공통 경쇄는 서열번호 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하거나, 또는 상기 공통 경쇄는 종양-연관된 항원에 결합하는 상기 제2 항원 결합 아암의 동족(cognate) 경쇄인, 이중특이적 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 이중특이적 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암이 서열번호 36, 38, 40, 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 것인, 이중특이적 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암이 서열번호 140, 142, 144, 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 것인, 이중특이적 항체.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암의 HCVR이 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 아암의 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 이중특이적 항체.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암의 HCVR이 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 아암의 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 이중특이적 항체.

청구항 7

세포독성 이중특이적 항체를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 이중특이적 항체는 인간 CD3 및 시노몰거스 CD3에 대해 약한 결합 내지 검출가능하지 않은 결합을 나타내는 제1 항원 결합 아암(arm) 및 종양-연관된 항원에 결합하는 제2 항원 결합 아암을 포함하고,

상기 제1 항원 결합 아암 및 상기 제2 항원 결합 아암은 각각 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 상기 경쇄는 상기 제1 항원 결합 아암 및 상기 제2 항원 결합 아암 둘 다에 공통이고,

상기 제1 항원 결합 아암은 서열번호 36, 38 및 40 또는 서열번호 140, 142, 및 144의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HCVR)을 포함하고,

상기 공통 경쇄는 서열번호 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (LCVR)을 포함하거나, 또는 상기 공통 경쇄는 종양-연관된 항원에 결합하는 상기 제2 항원 결합 아암의 동족 경쇄인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 *시험관내*에서 T 세포 활성화를 나타내는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 종양-연관된 항원은 인간 종양 세포에서 발현되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는, *시험관내* T 세포-매개된 종양 세포 살해 검정법으로 측정되는 경우, 1.3nM 미만의 EC_{50} 값으로 T 세포-매개된 종양 세포 살해를 유도하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 경쇄가 서열번호 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 LCVR을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 경쇄는 종양-연관된 항원에 결합하는 상기 제2 항원 결합 아암의 동족 경쇄인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암이 서열번호 36, 38, 40, 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암이 서열번호 140, 142, 144, 164, 166 및 168의 아미노산 서열을 각각 포함하는 상보성 결정 영역인 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암의 HCVR이 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 아암의 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 제1 항원 결합 아암의 HCVR이 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 항원 결합 아암의 LCVR이 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제7항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 종양-연관된 항원은 AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5, BIRC7, β -카테닌, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산 무수화효소 IX, 카스파제-8, CALR, CCR5, CD19, CD20, CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질, GD2, GD3, GloboH, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질, MART-1, 메소텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16, MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA, RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF- β , TMPRSS2, 톰슨-노벨 항원(Thompson-nouvelle antigen), TRP-1, TRP-2, 타이로시나제, 및 유로플라킨-3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제7항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 흑색종, 교아종, 두경부암, 전립선암, 악성 신경교종, 골육종, 결장직장암, 위암, 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 활막 육종, 갑상선암, 유방암, 편평 세포 암종, 식도암, 투명 세포 신장 세포 암종, 혐색소(chromophobe) 신장 세포 암종, 신장 호산과립세포종, 신장 이행 세포 암종, 요로상피 암종, 선암, 소세포 암종, 및 면역계의 원발성 또는 전이성 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제7항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 단일특이적 요법 단독에 대해 내성이 있거나 또는 불완전 반응성인 종양을 앓고 있는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

서열 목록에 대한 참조

[0002]

본 출원은 2016년 9월 22일에 생성되고, 264,418바이트를 포함하는, 파일 10151W001_ST25.txt로서 컴퓨터 판독 가능한 형태로 제출된 서열 목록을 참고로 포함한다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 발명은 효과기 항원, 예컨대 CD3 항원, 및 종양 연관된 항원을 표적으로 하는, 이중특이적 항체, 및 종양 살해 방법에 관한 것이다. 본 발명은 종양 부담(tumor burden)을 감소 또는 제거하는 방법, 및 종양 면역요법과

연관될 수 있는 독성 부작용을 제어하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 약한 친화도로 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 효과기 항원에 결합하는 효과기 아암(arm), 예를 들어 *시험관내* 친화도 결합 검정법으로 약 500nM 초과 K_D 로 CD3에 결합하는 항-CD3 항원-결합 아암을 포함하는 이중특이적 항체를 제공한다.

배경 기술

- [0005] 특히 암 면역요법에서 치료 이중특이적 항체(bsAb)의 가능성은 원치않는 표적-보유 세포 또는 기관에 대해서 보다 강한 선천성 면역 반응을 유도하기 위해서 다양한 항원 표적을 연결하는 것을 목표로 한다.
- [0006] 현재 제지항원 용해를 매개하기 위해서, bsAb는 표적 세포를 효과기 세포, T-세포 상의 촉발 분자(triggering molecule)에 직접 클러스터링시켜야 한다고 널리 알려져 있다. bsAb 설계에서 고려되는 다수의 인자가 존재하며, 예를 들어 크기 및 조성은 *생체내에서* 생물학적 분배(biodistribution) 및 안정성에 영향을 미칠 것이다(Segal, DM, Weiner, GJ, and Weiner, LM. *Current Opinion in Immunol* 1999, 11: 558-562; Chames, P. and Baty, D. *MAbs*. 2009, 1(6): 539-547). 반응에 대해서 촉발될 T 세포 하위세트, 뿐만 아니라 자극될 T 세포의 상태에 따라서 분화 결과를 예측하는 것은 어렵다. bsAb는 일관된 결과를 제공하지 않는다고 널리 공지되어 있다(Manzke O, et al. *Cancer Immunol Immunother*. 1997, 45:198-202). 예를 들어, 적절한 사이토카인 생산이 없는 경우, CD3 가교결합은 세포사멸 반응을 유도할 수 있다(Noel PJ, Boise LH, Thompson CB: Regulation of cell activation by CD28 and CTLA4. *Adv Exp Med Biol* 1996, 406:209-217). T 세포의 하위세트 및 이러한 모집된 T 세포, 예를 들어 미경험(naive) T 세포의 분화 상태가 효능에 중요한데, 그 이유는 미경험 T 세포는 사전활성화(예컨대, IL-2의 존재 하에서의 TCR 과의 가교결합) 없이는 표적 세포를 용해시킬 수 없기 때문이다.
- [0007] 특정 이중특이적 요법은 성공적이었지만, 다수의 암 요법과 같이 비용이 든다. 독성이 암 요법에서 실패의 주요 이유이다. 소위 화학요법 약물의 독성은 환자 부작용 및 2차 병폐의 주요 원인이라고 널리 공지되어 있다. "세포 살해"의 작용 자체가 환자에게 문제가 된다. 효과기 세포, 예를 들어, T 세포 및 암 표적 세포의 활성화에 의해서 과도한 세포독성 반응이 유도될 수 있지만, 어느 유형의 반응이 종양 면역요법에서 가장 이로운 것인지가 확인되어야 하는 것으로 남아있다. 효능 및 바람직한 약동학적(PK) 특성을 유지하면서, 감소된 부작용을 갖는 이중특이적 요법에서 사용하기 위한 항-CD3 항체를 식별하는 방법이 이로울 것이다.
- [0008] 구조/활성 관계식(SAR)을 기반으로 하고, 출발 항체와 비교할 때 표적 항원에 대해서 증가되고 개선된 결합 특이성 또는 친화도를 갖도록 항체를 최적화시키기 위해서 돌연변이유발을 사용하는, 친화도 성숙과 같은 기술이 기술되어 있다(예를 들어, 국제 특허 공개 제W02011056997호(공개일 2011년 5월 12일)). 중간 내지 높은 T 세포 활성화를 여전히 나타내면서 다양한 정도의 친화도로 CD3에 결합하고, 이것과 상호작용할 수 있는 변형된 OKT3 항체가 기술되어 있다(미국 특허 제US7820166호). 그러나, 항체 분자의 결합 친화도를 검출 가능한 결합 수준 부근 또는 그를 초과하게 감소시키는 방법은 기술되어 있지도 않고, 종양 감소 또는 억제에 대해서 필요한 효능을 갖는 것으로 나타나지도 않았다.
- [0009] 따라서, 제어된 세포독성 및 더 양호한 PK 특성을 갖는 대안적인 이중특이적 항원-결합 분자에 대한 필요성이 존재한다. 이러한 암 요법은 치료 설정에서 매우 유용할 것이다.

발명의 내용

- [0010] 제1 양상에서, 본 발명은 인간 및/또는 시노물거스(cynomolgus) CD3에 대해서 약한 친화도 또는 검출 가능하지 않은 친화도를 갖는 인간 CD3에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 항체는 특히, T 세포-매개된 살해가 이롭거나 바람직한 환경 하에서, CD3을 발현하는 T 세포를 표적으로 하고, T 세포 활성화를 자극시키는 데 유용하다. 본 발명의 항-CD3 항체, 또는 이의 항원-결합 부분은 특정 세포 유형, 예컨대 종양 세포 또는 감염원(infectious agent)에 대해서 CD3-매개된 T 세포 활성화를 지향시키는 이중특이적 항체의 일부로서 포함될 수 있다.
- [0011] 본 발명의 예시적인 항-CD3 항체는 본 명세서 표 2 및 3에 열거되어 있다. 표 2는 중쇄 가변 영역(HCVR), 뿐만 아니라 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)의 아미노산 서열 식별자(identifier)를 제시한다. 표 3은 예시적인 항-CD3 항체의 HCVR, HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 영역을 암호화하는 핵산 분자의 서열 식별자를 제시한다. 표 4 및 5는 예시적인 항-CD3 항체의 경쇄 가변 영역(LCVR), 뿐만 아니라 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 제시한다.
- [0012] 본 발명은 표 2에 열거된 HCVR 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이들과 적어도

90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 포함하는 HCVR을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.

- [0013] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCVR 아미노산 서열 중 임의의 것, 또는 항-TAA 중쇄의 동족(cognate) 경쇄로부터 유래되거나, 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 및 난혼성(promiscuity)을 나타내는 경쇄, 즉, 만능(universal) 또는 공통(common) 경쇄로부터 유래된 공지 또는 공용 도메인 경쇄 가변 영역으로부터 유래된 공통 경쇄와 쌍을 이룬 표 2에 열거된 HCVR 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 HCVR 및 LCVR 아미노산 서열쌍(HCVR/LCVR)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명은 표 4에 열거된 예시적인 경쇄 가변 영역과 쌍을 이룬 표 2에 열거된 예시적인 항-CD3 항체 중 임의의 것에 포함되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열쌍을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 특정 실시형태에서, HCVR/LCVR 아미노산 서열쌍은 서열번호 10/162(예를 들어, CD3-VH-G2); 18/162(예를 들어, CD3-VH-G3); 26/162(예를 들어, CD3-VH-G4); 34/162(예를 들어, CD3-VH-G5); 42/162(예를 들어, CD3-VH-G8); 50/162(예를 들어, CD3-VH-G9); 58/162(예를 들어, CD3-VH-G10); 66/162(예를 들어, CD3-VH-G11); 74/162(예를 들어, CD3-VH-G12); 82/162(예를 들어, CD3-VH-G13); 90/162(예를 들어, CD3-VH-G14); 98/162(예를 들어, CD3-VH-G15); 106/162(예를 들어, CD3-VH-G16); 114/162(예를 들어, CD3-VH-G17); 122/162(예를 들어, CD3-VH-G18); 130/162(예를 들어, CD3-VH-G19); 138/162(예를 들어, CD3-VH-G20); 및 146/162(예를 들어, CD3-VH-G21)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0014] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR1 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 서열번호 178에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR2 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2(HCDR2)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 서열번호 179에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2(HCDR2)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0016] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3(HCDR3)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 서열번호 180에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3(HCDR3)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0017] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR1 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1(LCDR1)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 경쇄 CDR1(LCDR1)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR2 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2(LCDR2)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 경쇄 CDR2(LCDR2)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0019] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것 또는 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3(LCDR3)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 본 발명은 또한 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 경쇄 CDR3(LCDR3)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것과 쌍을 이룬 표 2에 열거된 HCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 HCDR3 및 LCDR3 아미노산 서열쌍(HCDR3/LCDR3)을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명은 표 2에 열거된 예시적인 항-CD3 항체 중 임의의 것에 포함되는 HCDR3/LCDR3 아미노산 서열쌍을 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 특정 실

시형태에서, HCDR3/LCDR3 아미노산 서열쌍은 서열번호 16/168(예를 들어, CD3-VH-G2); 24/168(예를 들어, CD3-VH-G3); 32/168(예를 들어, CD3-VH-G4); 40/168(예를 들어, CD3-VH-G5); 48/168(예를 들어, CD3-VH-G8); 56/168(예를 들어, CD3-VH-G9); 64/168(예를 들어, CD3-VH-G10); 72/168(예를 들어, CD3-VH-G11); 80/168(예를 들어, CD3-VH-G12); 88/168(예를 들어, CD3-VH-G13); 96/168(예를 들어, CD3-VH-G14); 104/168(예를 들어, CD3-VH-G15); 112/168(예를 들어, CD3-VH-G16); 120/168(예를 들어, CD3-VH-G17); 128/168(예를 들어, CD3-VH-G18); 136/168(예를 들어, CD3-VH-G19); 144/168(예를 들어, CD3-VH-G20); 및 152/168(예를 들어, CD3-VH-G21)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021] 본 발명은 또한 표 2 및 4에 열거된 예시적인 항-CD3 항체 중 임의의 것에 포함되는 6개의 CDR의 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 특정 실시형태에서, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트는 서열번호 12-14-16-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G2); 20-22-24-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G3); 28-30-32-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G4); 36-38-40-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G5); 44-46-48-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G8); 52-54-56-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G9); 60-62-64-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G10); 68-70-72-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G11); 76-78-80-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G12); 84-86-88-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G13); 92-94-96-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G14); 100-102-104-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G15); 108-110-112-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G16); 116-118-120-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G17); 124-126-128-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G18); 132-134-136-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G19); 140-142-144-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G20); 및 148-150-152-164-166-168(예를 들어, CD3-VH-G21)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0022] 관련된 실시형태에서, 본 발명은 표 2 및 4에 열거된 예시적인 항-CD3 항체 중 임의의 것에 의해서 정의된 바와 같은 HCVR/LCVR 아미노산 서열쌍 내에 포함되는 6개의 CDR의 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 서열번호 10/162(예를 들어, CD3-VH-G2); 18/162(예를 들어, CD3-VH-G3); 26/162(예를 들어, CD3-VH-G4); 34/162(예를 들어, CD3-VH-G5); 42/162(예를 들어, CD3-VH-G8); 50/162(예를 들어, CD3-VH-G9); 58/162(예를 들어, CD3-VH-G10); 66/162(예를 들어, CD3-VH-G11); 74/162(예를 들어, CD3-VH-G12); 82/162(예를 들어, CD3-VH-G13); 90/162(예를 들어, CD3-VH-G14); 98/162(예를 들어, CD3-VH-G15); 106/162(예를 들어, CD3-VH-G16); 114/162(예를 들어, CD3-VH-G17); 122/162(예를 들어, CD3-VH-G18); 130/162(예를 들어, CD3-VH-G19); 138/162(예를 들어, CD3-VH-G20); 및 146/162(예를 들어, CD3-VH-G21)로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 아미노산 서열쌍에 포함되는 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트를 포함하는, 항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0023] HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 식별하는 방법 및 기술은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고, 본 명세서에 개시된 명시된 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 식별하는 데 사용될 수 있다. CDR의 경계를 식별하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 관례는, 예를 들어, 카바트(Kabat) 정의, 초티아(Chothia) 정의, 및 AbM 정의를 포함한다. 일반적으로, 카바트 정의는 서열 가변성에 근거하고, 초티아 정의는 구조적 루프 영역의 위치에 근거하며, AbM 정의는 카바트와 초티아 접근법 사이의 절충이다. 예를 들어, 문헌[Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]; [Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997)]; 및 [Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989)]을 참고하기 바란다. 또한, 공공의 데이터베이스도 항체 내의 CDR 서열들을 식별하기 위해 사용 가능하다.

[0024] 본 발명은 또한 항-CD3 항체 또는 이의 부분을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 3에 열거된 HCVR 아미노산 서열 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고; 특정 실시형태에서 핵산 분자는 표 3에 열거된 HCVR 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0025] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCVR 아미노산 서열 중 임의의 것; 또는 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 LCVR을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 특정 실시형태에서, 핵산 분자는 표 5에 열거된 LCVR 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0026] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR1 아미노산 서열 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고; 특정 실시형태에서 핵산 분자는 표 3에 열거된 HCDR1 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0027] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR2 아미노산 서열 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고; 특정 실시형태에서 핵산 분자는 표 3에 열거된 HCDR2 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0028] 본 발명은 또한 표 2에 열거된 HCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고; 특정 실시형태에서 핵산 분자는 표 3에 열거된 HCDR3 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0029] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR1 아미노산 서열 중 임의의 것; 또는 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 LCDR1을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 특정 실시형태에서, 핵산 분자는 표 5에 열거된 LCDR1 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0030] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR2 아미노산 서열 중 임의의 것; 또는 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 LCDR2를 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 특정 실시형태에서, 핵산 분자는 표 5에 열거된 LCDR2 핵산 서열 중 임의의 것 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0031] 본 발명은 또한 표 4에 열거된 LCDR3 아미노산 서열 중 임의의 것; 또는 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 LCDR3을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 특정 실시형태에서 핵산 분자는 표 5에 열거된 LCDR3 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열 중 임의의 것으로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0032] 본 발명은 또한 HCVR을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고, 여기서 HCVR은 3개의 CDR의 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3)를 포함하고, 여기서 HCDR1-HCDR2-HCDR3 아미노산 서열 세트는 표 2에 열거된 예시적인 항-CD3 항체 중 임의의 것에 의해서 정의된 바와 같다.
- [0033] 본 발명은 또한 LCVR을 암호화하는 핵산 분자를 제공하고, 여기서 LCVR은 3개의 CDR의 세트(즉, LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하고, 여기서 LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트는 표 4에 열거된 예시적인 만능 경쇄 항체 중 임의의 것에 의해서 정의된 바와 같거나; 또는 LCDR1-LCDR2-LCDR3은 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된다.
- [0034] 본 발명은 또한 HCVR 및 LCVR 둘 모두를 암호화하는 핵산 분자를 제공하고, 여기서 HCVR은 표 2에 열거된 HCVR 아미노산 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 LCVR은 표 4에 열거된 LCVR 아미노산 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 LCVR은 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래되거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된다. 특정 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 HCVR 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열, 및 표 5에 열거된 LCVR 핵산 서열 중 임의의 것, 또는 이것과 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택된 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, HCVR 및 LCVR 둘 모두를 암호화하는 핵산 분자는 완전 인간 서열이거나 또는 인간 생식계열 번역글로불린 서열로부터 유래된다.
- [0035] 본 발명은 또한 항-CD3 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 발현시킬 수 있는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 상기에 언급된 핵산 분자 중 임의의 것, 즉 표 2 또는 4에 제시된

바와 같은 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 서열 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 포함한다. 또한 본 발명의 범주 내에는 이러한 벡터가 도입된 숙주 세포가 포함되고, 뿐만 아니라 항체 또는 항체 단편의 생산을 허용하는 조건 하에서 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 이렇게 생산된 항체 및 항체 단편을 회수하는 단계에 의해서 항체 또는 이의 부분을 생산하는 방법이 포함된다.

[0036] 본 발명은 변형된 글리코실화 패턴을 갖는 항-CD3 항체 및/또는 항-TAA 항체, 뿐만 아니라 이중특이적 항-CD3/항-TAA 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 바람직하지 않은 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형, 또는 예를 들어, 항체 의존적 세포의 세포독성(ADCC) 기능을 증가시키기 위한, 올리고당쇄 상에 존재하는 푸코스 모이어티가 결여되어 있는 항체가 유용할 수 있다(문헌[Shield *et al.* (2002) *JBC* 277:26733] 참고). 다른 응용에서, 갈락토실화의 변형은, 보체 의존적 세포독성(CDC)을 변형시키기 위해서 행해질 수 있다.

[0037] 일 양상에서, 본 발명은 i) 효과기 세포에 특이적으로 결합할 수 없고, ii) 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하되, 여기서 특이적 결합은 시험관내 FACS 결합 검정법 또는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정되는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 세포독성 조성물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 효과기 세포에 대해서 검출 가능하지 않은 결합을 나타내고, 측정 가능한 결합 친화도로 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하되, 여기서 결합 친화도 값은 시험관내 FACS 결합 검정법 또는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정되는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 세포독성 조성물을 제공한다.

[0038] 다른 실시형태에서, 본 발명은 i) CD3에 대해서 측정하지 않은 결합을 나타내는 제1 항원-결합 단편(Fab1), 및 ii) 측정 가능한 결합 친화도로 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 단편(Fab2)을 포함하되, 여기서 결합 친화도 값은 시험관내 FACS 결합 검정법 또는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정되는, 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 세포독성 조성물을 제공한다. 일부 경우에, 결합 친화도는 1가 결합 친화도(예를 들어, 이중특이적 항체 작제물에서)이다.

[0039] 또 다른 양상에서 본 발명은 예를 들어 대략 약 100nM 또는 그 초과와 EC₅₀ 값을 나타내는, 약한 결합 친화도로 효과기 세포에 특이적으로 결합하고, 주목할 만한 EC₅₀ 값, 또는 높은 친화도 EC₅₀ 값, 예컨대 50nM 미만으로 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하되, 여기서 EC₅₀ 결합 친화도 값은 시험관내 FACS 결합 검정법으로 측정된 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 세포독성 조성물을 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 약 500nM 초과와 EC₅₀ 값으로 효과기 세포에 특이적으로 결합하고, 주목할 만한 EC₅₀ 값, 또는 높은 친화도 EC₅₀ 값, 예컨대 50nM 미만으로 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하되, 여기서 EC₅₀ 결합 친화도 값은 시험관내 FACS 결합 검정법으로 측정된 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 세포독성 조성물을 제공한다.

[0040] 일부 예에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 (예를 들어 1가 결합 맥락에서) 약 40nM 초과, 또는 약 100nM 초과, 약 200nM 초과, 약 300nM 초과, 약 400nM 초과, 약 500nM 초과, 또는 약 1 μM 초과와 EC₅₀ 값으로 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 Fab1을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 (예를 들어, 1가 결합 맥락에서) 높은 친화도, 예를 들어, 약 50nM 미만, 약 40nM 미만, 약 20nM 미만, 약 10nM 미만 또는 약 6nM 미만의 EC₅₀ 값으로 표적 종양 세포에 특이적으로 결합하는 제2 항체로부터 유래된 Fab2를 포함한다. 일부 경우에, Fab1은 약 40nM 초과, 또는 약 100nM 초과, 약 200nM 초과, 또는 약 1 μM 초과와 EC₅₀ 값으로 인간 CD3 및 시노물거스 CD3 각각에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, Fab1은 약하거나 또는 측정 가능하지 않은 친화도로 인간 CD3 및 시노물거스 CD3 각각에 특이적으로 결합한다.

[0041] 일부 실시형태에서, 표적 종양 세포는 인간 종양 세포이다. 일부 실시형태에서, Fab1(또는 이중특이적 항원-결합 분자)는 시험관내 T 세포-매개된 종양 세포 살해 검정법으로 측정되는 경우 약 1.3nM 미만의 EC₅₀ 값으로 T 세포-매개된 종양 세포 살해를 유도한다.

[0042] 일부 응용에서, Fab1 또는 이중특이적 항원-결합 분자는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정되는 경우 약 11nM 초과와 K_D 값으로 인간 CD3에 특이적으로 결합한다. 다른 예에서, Fab1 또는 이중특이적 항원-결합 분자는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정되는 경우 약 15nM 초과, 또는 약 30nM 초과, 약 60nM 초과, 약 120nM 초과, 또는 약 300nM 초과와 K_D 값으로 인간 CD3 및 시노물거스 CD3 각각에 특이적으로 결합한다. 추가의 일부 응용에서, Fab1 또는 이중특이적 항원-결합 분자는 시험관내 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법 및 FACS 결합 검정법 각각으로 측정되는 경우 인간 CD3에 대해서 검출 가능하지 않은 결합을 나타내고, ii) 시험관내 T 세포-매개된 종양 세포 살해 검정법으로 측정되는 경우 T 세포-매개된 종양 세포 살해를 유도한다.

다.

- [0043] 일부 응용에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 12 또는 20에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1 영역을 포함하는 제1 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 중쇄는 서열번호 14 또는 54에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, 제1 중쇄는 서열번호 16, 서열번호 24, 서열번호 32, 서열번호 40, 서열번호 48, 서열번호 56, 서열번호 64, 서열번호 72, 서열번호 80, 서열번호 88, 서열번호 96, 서열번호 104, 서열번호 112, 서열번호 120, 서열번호 128, 서열번호 136, 서열번호 144, 또는 서열번호 152에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3 영역을 포함한다. 다른 응용에서, 제1 중쇄는 서열번호 178-179-180의 아미노산 서열을 갖는 HCDR1-HCDR2-HCDR3을 포함하는 HCVR을 포함한다. 다른 실시형태에서, 제1 중쇄는 서열번호 178의 아미노산 잔기 1 내지 7을 포함하는 CDR1, 서열번호 179의 아미노산 잔기 1 내지 7을 포함하는 CDR2, 서열번호 180의 아미노산 잔기 4 내지 11을 포함하는 CDR3을 포함한다.
- [0044] 보다 양호한 실시형태에서, 제1 중쇄는 FR1(서열번호 174), FR2(서열번호 175), FR3(서열번호 176), 및 FR4(서열번호 177)로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 가변 도메인 프레임 영역을 포함한다.
- [0045] 본 발명은 서열번호 10/162; 18/162; 26/162; 34/162; 42/162; 50/162; 58/162; 66/162; 74/162; 82/162; 90/162; 98/162; 106/162; 114/162; 122/162; 130/162; 138/162; 146/162로 이루어진 군으로부터 선택된 Fab1 HCVR 및 LCVR 아미노산 서열쌍(HCVR/LCVR)을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 제공한다.
- [0046] 항체, 및 이의 항원-결합 단편 및 이중특이적 항체는 생식계열 서열과 모 항체 서열 간의 차이를 기반으로 단계식 방식으로 모의 아미노산 잔기를 대체함으로써 제조되었다. 본 발명은 (a) 높은 친화도로 CD3에 특이적으로 결합하고, 예를 들어 약 40nM 미만의 결합 친화도 EC_{50} 값을 나타내는 제1 항체로부터 유래된 제1 중쇄의 아미노산 서열을 식별하는 단계, (b) 제1 항체의 중쇄 가변 영역에서 선택된 아미노산 잔기를 변형시켜 변형된 항체를 생산하는 단계, (c) 변형된 항체를 표적 종양 항원에 특이적으로 결합하는 제2 항체로부터 유래된 제2 중쇄와 쌍을 이루게 하여 이중특이적 항체를 생산하는 단계, (d) 이중특이적 항체를 결합 친화도 검정법으로 시험하고, CD3에 대한 결합 친화도가 약 40nM 초과, 또는 100nM 초과 또는 300nM 초과 또는 500nM 초과 또는 EC_{50} 값을 갖거나, 검출 가능하지 않은 결합을 갖는다면, (e) 이중특이적 항체 및 억제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 세포독성 조성물의 제조 방법을 제공한다. 선택된 항체의 중쇄 가변 영역을 변형시켜 약한 친화도를 갖거나 또는 친화도를 갖지 않는 항원-결합 아암을 조작하지만, 효과기 세포를 특이적으로 표적으로 하는 것에 더하여, 본 발명은 본 명세서에서 각각의 결합 아암의 중쇄 불변 영역(예를 들어 C_{H3} 도메인)을 변형시켜 이중특이적 항체를 제조 및 분리하는 방법을 제공한다.
- [0047] 예시적인 방법은 세포독성 이중특이적 항체의 생산 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 다수의 종으로부터의 효과기 세포 항원과 상호작용하는 제1 인간 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 식별하는 단계; (b) 인간 항체의 중쇄 가변 영역(HCVR)의 생식계열 아미노산 잔기를 식별하는 단계; (c) 제1 인간 항체의 HCVR의 아미노산 서열을 상응하는 생식계열 HCVR의 아미노산 서열과 비교하는 단계; (d) 제1 항체의 HCVR의 변형된 영역 내에서 아미노산을 식별하고, 이에 의해서 제1 항체에서 변형된 영역은 생식계열 HCVR에서 동일한 영역과 비교할 때 단일 아미노산 잔기의 치환, 결실 또는 부가에 의해서 적어도 하나의 아미노산 변형을 나타내는 단계; (e) 각각 HCVR의 적어도 하나의 변형된 영역을 포함하는 복수의 변형된 항체를 생산하는 단계; (f) 효과기 세포 항원에 대한 1가 친화도에 대해서 복수의 변형된 항체 각각을 스크리닝하는 단계; (g) 제1 항체와 비교할 때 효과기 세포 항원에 대해서 더 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 나타내는 이러한 변형된 항체를 선택하는 단계; 및 (h) 선택된 제1 항체를 종양-연관된 항원과 상호작용하는 제2 항체와 쌍을 이루게 하여 세포독성 이중특이적 항체를 생산하는 단계를 포함한다.
- [0048] 또 다른 양상에서, 본 발명은 CD3에 특이적으로 결합하는 재조합 인간 이중특이적 항체 또는 및 단편 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 억제학적 조성물을 제공한다. 관련된 양상에서, 본 발명은, 항-CD3 항체 및 제2 치료제의 조합물인 조성물을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 제2 치료제는, 항-CD3 항체와 유리하게 조합되는 임의의 작용제이다. 항-CD3 항체와 유리하게 조합될 수 있는 예시적인 제제로는, CD3 신호전달에 결합하고/하거나 이를 활성화시키는 다른 작용제(다른 항체 또는 이의 항원-결합 단편 등을 포함함) 및/또는 CD3에 직접적으로 결합하지 않지만 그럼에도 불구하고 면역 세포 활성화를 활성화시키거나 자극시키는 작용제가 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 항-CD3 항체를 포함하는 추가의 조합 요법 및 공동-제형은 본 명세서의 다른 곳에 개시된다.
- [0049] 또 다른 양상에서, 본 발명은, 항-CD3 항체 또는 본 발명의 항체의 항원-결합부를 이용하여 T 세포 활성화를 자

극시키기 위한 치료 방법을 제공하고, 여기서, 치료 방법은, 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 치료되는 장애는, 종양-연관된 항원, 예컨대 암을 표적으로 하는 세포독성 요법에 의해서 향상되거나, 개선되거나, 저해되거나, 또는 예방되는 임의의 질환 또는 병태이다.

[0050] 또 다른 양상에 따라서, 본 발명은 CD3에 결합하고, 항원, 특히 종양-연관된 항원(TAA)을 표적으로 하는 이중특이적 항원-결합 분자를 제공한다.

[0051] 본 발명은 TAA 발현에 관련되거나 이것에 의해서 유발되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자의 용도를 또한 포함한다. 본 발명은 또한 CD3-발현 효과기 세포에 대해서 높은 친화도를 나타내는 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자와 비교할 때, TAA 발현에 관련되거나 이것에 의해서 유발되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서, CD3-발현 효과기 세포에 대해서 낮은 친화도를 나타내고, 감소된 클리어런스를 나타내는, 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자의 용도를 제공한다.

[0052] 다른 실시형태는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용의 검토로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 하기 항체 중쇄 가변 영역(HCVR) 서열의 아미노산 정렬을 나타내는 도면: 생식계열 hIgHV(서열번호 181); CD3-VH-P(서열번호 154); CD3-VH-G(서열번호 2); CD3-VH-G2(서열번호 10); CD3-VH-G3(서열번호 18); CD3-VH-G4(서열번호 26); CD3-VH-G5(서열번호 34); CD3-VH-G8(서열번호 42); CD3-VH-G9(서열번호 50); CD3-VH-G10(서열번호 58); CD3-VH-G11(서열번호 66); CD3-VH-G12(서열번호 74); CD3-VH-G13(서열번호 82); CD3-VH-G14(서열번호 90); CD3-VH-G15(서열번호 98); CD3-VH-G16(서열번호 106); CD3-VH-G17(서열번호 114); CD3-VH-G18(서열번호 122); CD3-VH-G19(서열번호 130); CD3-VH-G20(서열번호 138); 및 CD3-VH-G21(서열번호 146). 각각의 유도체 HCVR은 CDR에서 돌연변이를 나타내는 사각형 상자로, 모 항체 및 생식계열 아미노산 잔기와 비교된다.

도 2a, 2b 및 2c는 야생형 마우스(도 2A), 인간화된 CD3 마우스(도 2B) 및 인간화된 MUC16 x CD3 마우스(도 2c)에서 BSMUC16/CD3-001, BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군 항체의 단위 0.4mg/kg 복강내 주사 이후에 혈청 중의 총 IgG의 평균 농도를 나타내는 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 본 발명을 기술하기 전에, 본 발명은, 기술되는 특정 방법 및 실험 조건이 변할 수 있으므로, 이러한 방법 및 조건에 한정되지 않음이 이해되어야만 한다. 또한, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이기 때문에, 본 명세서에서 사용되는 용어는, 특정 실시형태를 기술할 목적만을 위한 것이고, 제한되도록 의도되지 않음이 이해되어야 한다.

[0055] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는, 본 발명이 속하는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은, 특정의 인용된 수치적 값과 관련하여 사용되는 경우에, 그 값은 인용된 값으로부터 1% 이하만큼 다를 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "약 100"은 99 및 101, 그리고 이들 사이의 모든 값들(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0056] 본 명세서에 기술되는 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료를 본 발명의 실행 또는 시험에 사용할 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료는 하기에 기술된다.

[0057] 정의

[0058] 표현 "CD3"은, 다중 분자 T 세포 수용체(TCR)의 부분으로서 T 세포 상에서 발현되고, 4개의 수용체쇄: CD3-엡실론, CD3-델타, CD3-제타, 및 CD3-감마 중 2개의 회합으로부터 형성된 동종이량체 또는 이종이량체로 이루어진 항원을 지칭한다. 인간 CD3-엡실론(hCD3ε)은, 서열번호 169에 제시된 바와 같은 아미노산 서열(유니프روت(UniProt)KB/스위스-프로트(Swiss-Prot): P07766.2)을 포함한다. 인간 CD3-델타(hCD3δ)는, 서열번호 170에 제시된 아미노산 서열(유니프روتKB/스위스-프로트: P04234.1)을 포함한다. 본 명세서에서 단백질, 폴리펩타이드 및 단백질 단편에 대한 모든 참조는, 비-인간 중 유래인 것으로 명백하게 명시되지 않는 한 각각의 단백질, 폴리펩타이드 또는 단백질 단편의 인간 버전을 지칭하도록 의도된다. 따라서, 표현 "CD3"은, 비-인간 종으로부터

유래인 것, 예를 들어, "마우스 CD3", "원숭이 CD3" 등으로 명시되지 않는 한 인간 CD3을 의미한다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "CD3에 결합하는 항체" 또는 "항-CD3 항체"는, 단일 CD3 소단위(예를 들어, 엡실론, 델타, 감마 또는 제타)를 특이적으로 인식하는, 항체 및 이의 항원-결합 단편, 및 2개의 CD3 소단위의 이량체 복합체(예를 들어, 감마/엡실론, 델타/엡실론, 및 제타/제타 CD3 이량체)를 특이적으로 인식하는, 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본 발명의 항체 및 항원-결합 단편은 가용성 CD3, 결합된 CD3 및/또는 세포 표면 발현된 CD3에 결합할 수 있다. 가용성 CD3은 천연 CD3 단백질, 및 막관통 도메인이 결여되어 있거나 그렇지 않으면 세포막과 회합되어 있지 않은, 재조합 CD3 단백질 변이체, 예컨대, 예를 들어, 단량체 및 이량체 CD3 작제물을 포함한다. 본 발명은 약한 친화도로 또는 검출 가능하지 않은 친화도로 인간 및 시노물거스 CD3에 결합하고, 이것을 활성화시키는 항체를 제공한다. "검출 가능하지 않은 결합 친화도로 CD3에 결합하는"은 CD3 표적과 항체 및 또는 항원-결합 단편 상호작용이 검출을 위한 공지된 검정법, 예컨대 본 명세서에 기술된 바와 같은 FACS(세포-기반) 결합 검정법 또는 본 명세서에 기술되거나 관련 기술 분야에 널리 공지된 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법으로 측정 가능하거나 검출 가능하지 않을 수 있다는 것을 의미한다. 다른 결합 검정법이 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 항체 및 또는 항원-결합 단편은 매우 약한 단백질-단백질 생화학적 상호작용에 의해서 CD3 표적을 인식할 수 있지만, 특정 KD 또는 EC50 값의 결정치는 측정될 수 없는데, 그 이유는 그러한 상호작용이 검정법의 검출 한계치를 초과하고, 예를 들어 어떠한 측정치도 결정될 수 없기 때문이다. 또 다른 예에서, "검출 가능하지 않은 결합 친화도"는 K_D 값에 상응하는 항체의 친화도가 비-특이적 항원, 예컨대 BSA, 카제인 등보다 10-배 이하 더 낮은 경우 결정된다. "약한 결합 친화도로 CD3에 결합하는"은 결합 친화도 측정치가 검정법의 검출 한계치이거나 그것을 약간 초과하거나, 비-특이적 항원에 대한 결합 친화도와 동일한 경우의 상호작용을 포함한다.

[0060] 표현 "세포 표면-발현된 CD3"은, CD3 단백질의 적어도 일부가 세포막의 세포외 측면에 노출되어 항체의 항원-결합부에 접근 가능하도록 시험관내에서 또는 생체내에서 세포의 표면 상에서 발현되는 하나 이상의 CD3 단백질(들)을 의미한다. "세포 표면-발현된 CD3"은, 세포의 막에서 기능성 T 세포 수용체의 맥락 내에 함유된 CD3 단백질을 포함한다. 표현 "세포 표면-발현된 CD3"은, 세포의 표면 상의 동종이량체 또는 이종이량체의 부분(예를 들어, 감마/엡실론, 델타/엡실론, 및 제타/제타 CD3 이량체)으로서 발현되는 CD3 단백질을 포함한다. 또한, 표현 "세포 표면-발현된 CD3"은, 세포의 표면 상에 다른 CD3쇄 유형의 부재 시 자체로 발현되는 CD3쇄(예를 들어, CD3-엡실론, CD3-델타 또는 CD3-감마)를 포함한다. 또한, 표현 "세포 표면-발현된 CD3"은, 세포의 표면 상에 다른 CD3쇄 유형의 부재 시 자체로 발현되는 CD3쇄(예를 들어, CD3-엡실론, CD3-델타 또는 CD3-감마)를 포함한다. "세포 표면-발현된 CD3"은, 일반적으로 CD3 단백질을 발현하는 세포의 표면 상에 발현되는 CD3 단백질을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있다. 대안적으로, "세포 표면-발현된 CD3"은, 일반적으로 이의 표면 상에 인간 CD3을 발현하지 않지만 이의 표면 상에 CD3을 발현하도록 인공적으로 조작된 세포의 표면 상에 발현되는 CD3 단백질을 포함하거나 이것으로 이루어질 수 있다.

[0061] 효과기 세포는 효과기 T 세포(T 림프구), 예를 들어 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, Th1, Th2 및 조절 T 세포(Treg)를 포함한다. 효과기 세포는 또한 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 과립구, 형질 세포 or B 세포(림프구)를 포함할 수 있다. 요법은 효과기 세포 표면 수용체, 예컨대 CD3(T 세포 표면 수용체), CD28(T 세포), Fc γ 수용체(Fc γ Rs)(NK 세포, 활성화된 대식세포 등)과의 Ig 상호작용을 통해서, 세포-매개된 면역 반응, 또는 효과기 기능의 과잉을 매개할 수 있다고 이해된다. 효과기 기능, 예컨대 세포 살해, 보체 활성화, 식세포 작용 및 옵소닌작용(opsonisation)이 그 다음 이들 상호작용을 통해서 촉발된다. 효과기 세포 및 종양 표적 세포에 대한 결합은 종양 세포 살해를 전파하고, 외인성 면역 기능을 유도하여 종양 또는 암 세포와 싸우는 가치있고 효과적인 면역요법 설계를 허용한다.

[0062] 표현 "항-CD3 항체"는, 단일 특이성을 갖는 1가 항체, 뿐만 아니라 CD3에 결합하는 제1 아암 및 제2(표적) 항원에 결합하는 제2 아암을 포함하는 이중특이적 항체 둘 모두를 포함하고, 여기서, 항-CD3 아암은, 본 명세서의 표 2, 3, 4 및/또는 5에 제시된 바와 같은 HCVR/LCVR 또는 CDR 서열 중 임의의 것을 포함한다. 항-CD3 이중특이적 항체의 예는 본 명세서의 다른 곳에 기술된다. 용어 "항원-결합 분자"는, 예를 들어, 이중특이적 항체를 비롯한, 항체 및 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0063] 용어 "항체"는, 특정 항원(예를 들어, CD3)에 특이적으로 결합하거나 이것과 상호작용하는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 임의의 항원-결합 분자 또는 분자 복합체를 포함한다. 용어 "항체"는, 다이설파이드 결합에 의해서 서로 연결된 2개의 중(H)쇄 및 2개의 경(L)쇄인 4개의 폴리펩타이드쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서

에서 HCVR 또는 V^H 로 약칭함) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은, 3개의 도메인, 즉 도메인_s, C_H1, C_H2 및 C_H3을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 VL로 약칭함) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 영역 및 V_L 영역은, 프레임워크 영역(FR)이라 칭하는 보다 보존된 영역들 사이에 산재된 상보성 결정 영역(CDR)이라 칭하는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은, 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 상이한 실시형태에서, 항-CD3 항체(또는 이의 항원-결합부)의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은, 2개 이상의 CDR의 사이드-바이-사이드(side-by-side) 분석을 기반으로 정의될 수 있다.

[0064] 또한, 용어 "항체"는 완전 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 용어 항체의 "항원-결합부", 및 항체의 "항원-결합 단편" 등은, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는, 임의의 자연 발생, 효소에 의해서 획득 가능한, 합성 또는 유전자 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 완전 항체 분자로부터 임의의 적합한 표준 기술, 예를 들어, 단백질분해성 소화 또는 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현에 관여하는 재조합 유전자 조작 기술을 이용하여 유도될 수 있다. 이러한 DNA는, 공지되어 있고/있거나, 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 쉽게 입수가가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는, 서열분석되고 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 이용함으로써 조작되어, 예를 들어, 1개 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 입체배치로 배열하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성시키거나, 아미노산 등을 변형, 부가, 또는 결실시킬 수 있다.

[0065] 항원-결합 단편의 비제한적 예는: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일-쇄 Fv(svFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역(예를 들어, CDR3 펩타이드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR))을 모방하는 아미노산 잔기, 또는 제한된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드로 이루어진 최소 인식 단위를 포함한다. 또한, 다른 조작된 분자, 예를 들어, 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실된 항체, 키메릭 항체, CDR-절편이식된 항체, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 면역약제(SMIP: samll modular immunopharmaceutical), 및 상이 가변 IgNAR 도메인도 본 명세서에서 사용되는 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다.

[0066] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성물을 가질 수 있고, 일반적으로, 적어도 하나의 프레임워크 서열과 인접하거나 그것과 프레임 내에 존재하는, 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합된 V_H 도메인을 갖는 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체성일 수 있고, V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0067] 특정 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은, 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 도메인 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적인 입체배치로는 하기를 포함한다: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; 및 (xiv) V_L-C_L. 상기 열거된 예시적인 입체배치 중 임의의 것을 비롯한, 가변 도메인 및 불변 도메인의 임의의 입체배치에서, 가변 도메인 및 불변 도메인은, 서로에 직접적으로 연결될 수 있거나, 완전 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은, 단일 폴리펩타이드 분자 내에 인접한 가변 도메인 및/또는 불변 도메인 간의 가요성(flexible) 또는 반-가요성(semi-flexible) 연결을 초래하는, 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 초과)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 또한, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은, 상기 열거된 가변 도메인 및 불변 도메인 입체배치 중 임의의 것의 동중-이량체 또는 이중-이량체(또는 기타 다량체)를, 서로 및/또는 1개 이상의 단량체 V_H 도메인 또는 V_L 도메인과의 비-공유 회합으로(예를 들어, 다이설파이드 결합(들)에 의해) 포함할 수 있다.

[0068] 완전 항체 분자와 같이, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항

체의 다중 특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이고, 여기서, 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 포맷을 비롯한, 임의의 다중특이적 항체 포맷은, 관련 기술 분야에서 이용 가능한 일상적인 기술을 이용하여 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 조정될 수 있다.

[0069] 본 발명의 항체는, 보체-의존적 세포독성(CDC) 또는 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC)을 통해 기능할 수 있다. "보체-의존적 세포독성"(CDC)은, 보체의 존재 하에서 본 발명의 항체에 의한 항원-발현 세포의 용해를 지칭한다. "항체-의존적 세포-매개된 세포독성"(ADCC)은, Fc 수용체(FcR)(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포가, 표적 세포 상에 결합된 항체를 인식함으로써 표적 세포의 용해를 초래하는, 세포-매개된 반응을 지칭한다. CDC 및 ADCC는, 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있고 사용 가능한 검정법 이용하여 측정될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호, 및 문헌 [Clynes et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:652-656]을 참조). 항체의 불변 영역은, 보체를 고정하고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어서 중요하다. 따라서, 항체의 아이소타입은, 세포독성을 매개하는 것이 항체에서 바람직한지의 여부를 기반으로 선택될 수 있다.

[0070] 본 발명의 특정 실시형태에서, 본 발명의 항-CD3 항체(단일 특이적 또는 이중특이적)는 인간 항체이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는, 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 인간 항체는, 예를 들어, CDR에서 그리고 특정 CDR3에서 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해서 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해서 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는, 또 다른 포유동물 중, 예컨대, 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 절편이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0071] 용어 "재조합 인간 항체"는, 재조합 수단에 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리되는 모든 인간 항체, 예컨대, 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현되는 항체(하기에 추가로 기술됨), 재조합 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기술됨), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식된 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참고) 또는 다른 DNA 서열에 대한 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱(splicing)을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리되는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 인간 항체는, 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정 실시형태에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내에서 돌연변이유발(또는, 인간 Ig 서열에 대해 유전자이식된 동물이 이용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)되고, 따라서, 재조합 항체의 V_H 영역 및 V_L 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 V_H 서열 및 V_L 서열로부터 유래되고 이들과 관련되어 있지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 반드시 자연적으로 존재하는 것은 아닌 서열이다.

[0072] 인간 항체는, 흔히 이중 혼합성(heterogeneity)과 연관된 2개의 형태로 존재할 수 있다. 한 형태에서, 면역글로불린 분자는, 이량체가 쇄간 중쇄 다이설파이드 결합에 의해 함께 고정된 대략 150 내지 160kDa의 안정한 4개의 쇄 작제물을 포함한다. 제2 형태에서, 이량체는 쇄간 다이설파이드 결합을 통해 연결되지 않고, 약 75 내지 80kDa의 분자는, 공유 커플링된 경쇄 및 중쇄(반-항체(half-antibody))로 구성되어 형성된다. 이들 형태는, 친화도 정제 후에도 분리하기가 매우 어려웠다.

[0073] 각종 온전한 IgG 아이소타입에서의 제2 형태의 출현 빈도는, 항체의 흔히 영역 아이소타입과 관련된 구조적 차이에 기인한 것이지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 인간 IgG4 힌지의 흔히 영역에서의 단일 아미노산 치환은, 인간 IgG1 힌지를 이용하여 전형적으로 관찰되는 수준으로 제2 형태의 출현을 유의하게 감소시킬 수 있다(Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105). 본 발명은, 예를 들어, 생산 시 바람직한 항체 형태의 수율을 개선시키는 데 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역에 1개 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0074] 본 발명의 항체는 단리된 항체일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "단리된 항체"는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 구성성분으로부터 식별되고 분리되고/되거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성성분으로부터, 또는 항체가 자연적으로 존재하거나 자연적으로 생성되는 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체가, 본 발명의 목적을 위한 "단리된 항체"이다. 또한, 단리된 항체는 재조합 세포 내

의 동일계(*in situ*) 항체를 포함된다. 단리된 항체는, 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계에 적용된 항체이다. 특정 실시형태에 따라서, 단리된 항체는 다른 세포 재료 및/또는 화학물질을 실질적으로 포함하지 않을 수 있다.

[0075] 또한, 본 발명은, CD3에 결합하는 1-아암 항체를 포함한다. 구 "1-아암 항체"는 단일 항체 중쇄 및 단일 항체 경쇄를 포함하는 항원-결합 분자를 의미한다. 본 발명의 1-아암 항체는 본 명세서에서 표 2에 제시된 바와 같은 HCVR/LCVR 또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0076] 용어 "에피토프"는, 파라토프(paratope)라 공지된 항체 분자의 가변 영역에서의 특정 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원성 결정인자를 지칭한다. 단일 항원은 1개 초과와 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 면적에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체배좌 또는 선형일 수 있다. 입체배좌 에피토프는, 선형 폴리펩타이드 쇄의 상이한 분절로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생산된다. 선형 에피토프는, 폴리펩타이드 쇄 내에서 인접한 아미노산 잔기에 의해서 생산된 것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상의 사카라이드, 포스포릴기, 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0077] 핵산 또는 이의 단편을 지칭하는 경우, 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은, 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 또 다른 핵산(또는 이의 상보성 가닥)으로의 결실로 최적으로 정렬되는 경우, 서열 동일성의 임의의 널리 공지된 알고리즘, 예를 들어, 하기에 논의된 바와 같은 FASTA, BLAST, 또는 Gap에 의해 측정되는 경우, 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 95%, 보다 바람직하게는 적어도 약 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성이 존재함을 나타낸다. 참조 핵산 분자에 대해 실질적인 동일성을 갖는 핵산 분자는, 특정 예에서, 참조 핵산 분자에 의해 암호화된 폴리펩타이드와 동일하거나 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다.

[0078] 폴리펩타이드에 적용되는 바와 같이, 용어 "실질적인 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은, 2개의 펩타이드 서열이, 예를 들어, 디폴트 갭 가중을 이용한 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬되는 경우, 적어도 95%의 서열 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 또는 99%의 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환이 상이하다. "보존적 아미노산 치환"은, 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우에, 서열 동일성 백분율 또는 유사성 정도는 상향 조정하여 치환의 보존적 본성을 교정할 수 있다. 이러한 조정을 이루기 위한 수단은 관련 기술 분야 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331] 참고). 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산의 군의 예는 (1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신; (2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; (3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; (4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 타이로신, 및 트립토판; (5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘; (6) 산성 측쇄: 아스파테이트 및 글루타메이트, 및 (7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 군은: 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는, 문헌[Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256: 1443-1445]에 개시되어 있는 PAM250 로그-우도(log-likelihood) 매트릭스에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 정도 보존적" 대체는, PAM250 로그-우도 매트릭스에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0079] 서열 동일성이라고도 지칭되는 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은, 전형적으로, 서열 분석 소프트웨어를 이용하여 측정한다. 단백질 분석 소프트웨어는, 보존적 아미노산 치환을 포함하는 각종 치환, 결실 및 다른 변형에 할당된 유사성의 측정값을 이용하여 유사한 서열을 매칭시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는, 밀접하게 관련되어 있는 폴리펩타이드들, 예를 들어, 상이한 종의 유기체 유래의 상동성 폴리펩타이드들 사이의 또는 야생형 단백질과 이의 유도체 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 측정하기 위해, 디폴트 파라미터와 함께 사용될 수 있는 프로그램, 예를 들어, Gap 및 Bestfit을 함유한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1을 참고한다. 폴리펩타이드 서열은, 또한, GCG 버전 6.1의 프로그램인 디폴트 또는 권장된 파라미터를 이용한 FASTA를 이용하여 비교할 수 있다. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는, 쿼리 서열과 검색 서열 사이의 최고 중첩 영역의 정렬 및 서열 동일성 백분율을 제공한다(상기 문헌[Pearson (2000)]). 상이한 유기체 유래의 다수의 서열을 함유하는 데이터베이스와 본 발명의 서열을 비교하는 경우의 다른 바람직한 알고리즘은, 디폴트 파라미터를 이용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히, BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 문헌[Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410 및 [Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res* 25:3389-402]을 참고한다.

- [0080] 생식계열 돌연변이
- [0081] 본 명세서에 개시된 항-CD3 항체는 항체가 유래된 상응하는 생식계열 서열과 비교할 때 중쇄 가변 도메인의 프레임 및/또는 CDR 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함한다.
- [0082] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 것으로부터 유래되고, CD3 항원에 대해서 약한 결합을 갖거나 또는 검출 가능하지 않은 결합을 갖는, 항체, 및 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 1개 이상의 프레임 및/또는 CDR 영역 내의 1개 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)에 대해, 또는 또 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)에 대해, 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환에 대해 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본 명세서에서 총체적으로 "생식계열 돌연변이"라 지칭됨). CD3을 인식하는 몇몇 이러한 예시적인 항체는 본 명세서에서 표 2에 기술되어 있다.
- [0083] 추가로, 본 발명의 항체는 프레임 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예를 들어, 여기서, 특정 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기에 대해 돌연변이되는 반면, 본래 생식계열 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나, 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기에 대해 돌연변이된다. 일단 수득되면, 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항원-결합 도메인은 하나 이상의 바람직한 특성, 예컨대, 개선된 결합 특이성, 약한 또는 감소된 결합 친화도, 개선되거나 향상된 약동학적 특성, 감소된 면역원성 등에 대해서 시험될 수 있다. 본 개시 내용의 안내로 제공된 이러한 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편은 본 발명 내에 포함된다.
- [0084] 또한, 본 발명은 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본 명세서에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는, 항-CD3 항체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본 명세서에서 표 2에 제시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 대해서, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는, HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-CD3 항체를 포함한다. 본 발명의 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자는, CD3 항원에 대해서 바람직한 약한 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 유지 또는 개선시키면서, 개별 항원-결합 도메인이 유래된 상응하는 생식계열 서열과 비교할 때 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 프레임 및/또는 CDR 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함한다. "보존적 아미노산 치환"은 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이고, 즉, 아미노산 치환은 항-CD3 결합 분자의 경우에 바람직한 약한 결합 친화도 내지 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 유지 또는 개선시킨다. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산의 군의 예는 (1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신; (2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; (3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; (4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 타이로신, 및 트립토판; (5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘; (6) 산성 측쇄: 아스파테이트 및 글루타메이트, 및 (7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 군은: 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는, 문헌[Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445]에 개시되어 있는 PAM250 로그-우도 매트릭스에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 정도 보존적" 대체는, PAM250 로그-우도 매트릭스에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.
- [0085] 본 발명은 또한 CD3 항원에 대한 바람직한 약한 친화도를 유지 또는 개선시키면서, 본 명세서에 개시된 HCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것에 실질적으로 동일한 HCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항원-결합 도메인을 포함하는 항원-결합 분자를 포함한다. 아미노산 서열을 지칭하는 경우, 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은, 최적으로 정렬되는 경우, 예컨대 디폴트 갭 가중을 이용한 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해서, 적어도 95%의 서열 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 또는 99%의 서열 동일을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환이 상이하다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우에, 서열 동일성 백분율 또는 유사성 정도는 상향 조정하여 치환의 보존적 본성을 교정할 수 있다. 이러한 조정을 이루기 위한 수단은 관련 기술 분야 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331] 참고).
- [0086] 서열 동일성이라고도 지칭하는 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은, 전형적으로, 서열 분석 소프트웨어를 이용하여 측정한다. 단백질 분석 소프트웨어는, 보존적 아미노산 치환을 비롯한 각종 치환, 결실 및 다른 변형에 할당된 유사성의 측정치를 이용하여 유사한 서열을 매칭시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는, 밀접하게 관련된 폴리펩타이드, 예를 들어, 상이한 종의 유기체 유래의 상동성 폴리펩타이드들 사이의 또는 야생형 단백질과 이

의 뮤테인 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 측정하기 위해, 디폴트 파라미터와 함께 사용될 수 있는 프로그램, 예컨대, Gap 및 Bestfit을 포함한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1을 참고하기 바란다. 폴리펩타이드 서열을 또한, GCG 버전 6.1로의 프로그램인 디폴트 또는 권장된 파라미터를 이용한 FASTA를 이용하여 비교할 수 있다. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는, 쿼리 서열과 검색 서열 사이의 최고 중첩 영역의 정렬 및 서열 동일성 백분율을 제공한다(상기 문헌[Pearson (2000)]). 상이한 유기체 유래의 다수의 서열을 함유하는 데이터베이스와 본 발명의 서열을 비교하는 경우의 또 다른 바람직한 알고리즘은, 디폴트 파라미터를 이용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히, BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 문헌[Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410] 및 [Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402]을 참고하기 바란다.

[0087] 일단 수득되면, 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항원-결합 도메인을 1종 이상의 *시험관내* 검정법을 사용하여 감소된 결합 친화도에 대해서 시험하였다. 특정 항원을 인식하는 항체는 전형적으로 항원에 대한 높은 (즉, 강한) 결합 친화도에 대해서 시험함으로써 이의 목적에 대해서 스크리닝되지만, 본 발명의 항체는 약한 결합을 나타내거나 또는 검출 가능하지 않은 결합을 나타낸다. 일반적인 방식으로 수득된 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자가 또한 본 발명에 포함되고, 이것은 결합활성(avidity)-유도 중앙 요법으로서 이로운 것을 발견하였다.

[0088] 예상치 못한 이익, 예를 들어, 개선된 약동학적 특성 및 환자에 대한 낮은 독성이 본 명세서에 기술된 방법으로부터 실현될 수 있다.

[0089] 항체의 결합 특성

[0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 미리 결정된 항원, 예컨대 세포 표면 단백질 또는 이의 단편에 대한 항체, 면역글로불린, 항체-결합 단편, 또는 Fc-함유 단백질의 결합의 맥락에서 용어 "결합"은 전형적으로 최소 두 독립체 또는 분자 구조체 간의 상호작용 또는 회합, 예컨대 항체-항원 상호작용을 지칭한다.

[0091] 예를 들어, 결합 친화도는 전형적으로 예를 들어, 리간드로서 항원을 사용하고, 분석물(또는 항리간드)로서 항체, Ig, 항체-결합 단편, 또는 Fc-함유 단백질을 사용하여 바이아코어(BIAcore) 3000 장비에서 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술에 의해서 측정되는 경우 약 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하의 K_D 값에 상응한다. 세포-기반 결합 전략, 예컨대 형광-활성화 세포 소팅(FACS) 결합 검정법이 또한 일상적으로 사용되고, FACS 데이터는 다른 방법, 예컨대 방사성리간드 경쟁 결합 및 SPR(Benedict, CA, *J Immunol Methods*. 1997, 201(2):223-31; Geuijen, CA, et al. *J Immunol Methods*. 2005, 302(1-2):68-77)과 양호한 상관관계가 있다.

[0092] 따라서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단백질은 비-특이적 항원(예를 들어, BSA, 카제인)에 대한 결합에 대한 이의 친화도보다 적어도 10-배 더 낮은 K_D 값에 상응하는 친화도를 갖는 미리 결정된 항원 또는 세포 표면 분자(수용체, 예컨대 CD3)에 결합할 수 있다. 본 발명에 따라서, K_D 값에 상응하는 항체의 친화도가 비-특이적 항원보다 10-배 이하이면, 이것은 비-검출 가능한 결합으로 간주될 수 있지만, 이러한 항체는 본 발명의 이중특이적 항체의 생산을 위한 제2 항원 결합 아암과 쌍을 이룰 수 있다.

[0093] 용어 " K_D (M)"는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수 또는 항원에 결합한 항체 또는 항체-결합 단편의 해리 평형 상수를 지칭한다. K_D 와 결합 친화도 간에는 역의 관계가 존재하고, 따라서 K_D 값이 작을수록 친화도는 더 높고, 즉 더 강하다. 따라서, 용어 "더 높은 친화도" 또는 "더 강한 친화도"는 상호작용을 형성하는 더 높은 능력, 따라서 더 작은 K_D 값에 관련되고, 이에 반해서 용어 "더 낮은 친화도" 또는 "더 약한 친화도"는 상호작용을 형성하는 더 낮은 능력, 따라서 더 큰 K_D 값에 관련된다. 일부 상황에서, 또 다른 상호작용 파트너 분자(예를 들어 항원 Y)에 대한 분자(예를 들어 항체)의 결합 친화도와 비교하여, 이의 상호작용 파트너 분자(예를 들어 항원 X)에 대한 특정 분자(예를 들어 항체)의 더 높은 결합 친화도(또는 K_D)는 더 큰 K_D 값(더 낮은, 또는 더 약한 친화도)를 더 작은 K_D (더 높은, 또는 더 강한 친화도)으로 나눈 값에 의해서 결정된 결합비로서 표현될 수 있고, 예를 들어 경우에 따라서 5-배 또는 10-배 더 큰 결합 친화도로서 표현될 수 있다. 예를 들어, "낮은 친화도"는 덜 강한 결합 상호작용을 지칭한다. 실시형태에서, 낮은 결합 친화도는 약 1nM 초과 K_D , 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35 초과, 또는 약 40nM 초과 K_D 에 상응하고, 여기서 이러한 K_D 결합 친화도 값은 *시험관내* 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법 또는 동등한 생물분자

상호작용 감지 검정법으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 낮은 결합 친화도는 약 10nM 초과와 EC₅₀, 약 15nM 초과와 EC₅₀, 20nM의 EC₅₀, 약 25nM 초과와 EC₅₀, 30nM의 EC₅₀, 약 35nM 초과와 EC₅₀, 또는 약 40nM 초과와 EC₅₀에 상응하고, 여기서 이러한 EC₅₀ 결합 친화도 값은 *시험관내* FACS 결합 검정법, 또는 동등한 세포-기반 결합 검정법으로 측정된다. "약한 친화도"는 약한 결합 상호작용을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 약한 결합 친화도는 약 100nM 초과 K_D 또는 EC₅₀, 약 200, 300 초과, 또는 약 500nM 초과 K_D 또는 EC₅₀에 상응하며, 여기서 이러한 K_D 결합 친화도 값은 *시험관내* 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법 또는 동등한 생물분자 상호작용 감지 검정법으로 측정되고, 이러한 EC₅₀ 결합 친화도 값은 *시험관내* FACS 결합 검정법, 또는 동등한 세포-기반 결합 검정법으로 측정되어 1가 결합을 검출한다. 검출 가능하지 않은 결합은 2개의 생물분자, 예를 들어 특히 1가 항체 결합 아암과 이의 표적 항원 간의 친화도가 사용될 검정법의 검출 한계치를 초과한다는 것이다.

[0094] 용어 "k_d"(초⁻¹ 또는 1/s)는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 해리 속도 상수를 지칭한다. 상기 값은 또한 k_{off} 값으로서 지칭된다.

[0095] 용어 "k_a"(M⁻¹ x 초⁻¹ 또는 1/M)은 특정 항체-항원 상호작용의 회합 속도 상수 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 회합 속도 상수를 지칭한다.

[0096] 용어 "K_A"(M⁻¹ 또는 1/M)는 특정 항체-항원 상호작용의 회합 평형 상수 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 회합 평형 상수를 지칭한다. 회합 평형 상수는 k_a를 k_d로 나눔으로써 얻어진다.

[0097] 용어 "EC₅₀" 또는 "EC₅₀"은 최대 유효 농도 절반값을 지칭하고, 이것은 기준선과 명시된 노출 시간 이후의 최대 값 사이의 중간 반응을 유도하는 항체의 농도를 포함한다. EC₅₀은 본질적으로 이의 최대 효과의 50%가 관찰되는 항체의 농도를 나타낸다. 특정 실시형태에서, EC₅₀ 값은 예를 들어, FACS 결합 검정법에 의해서 측정되는 바와 같은, CD3 또는 종양-연관된 항원을 발현하는 세포에 대한 최대 결합 절반값을 제공하는 본 발명의 항체의 농도와 동일하다. 따라서, 감소된 또는 더 약한 결합은 증가된 EC₅₀ 값 또는 최대 유효 농도 값의 절반값으로 관찰되어, 500nM EC₅₀은 50nM EC₅₀보다 더 약한 결합 친화도를 나타낸다.

[0098] 일 실시형태에서, 감소된 결합은 증가된 EC₅₀ 항체 농도로서 정의될 수 있는데, 이것은 표적 세포의 최대 양의 절반에 대한 결합을 가능하게 한다.

[0099] 다른 실험 측정치에서, EC₅₀ 값은 T 세포 세포독성 활성화에 의한 표적 세포의 최대 고갈의 절반을 발휘하는 본 발명의 항체의 농도를 나타낸다. 따라서, 증가된 세포독성 활성화(예를 들어 T 세포-매개된 종양 세포 살해)는 감소된 EC₅₀, 또는 최대 유효 농도 값 절반값으로 관찰된다.

[0100] 이중특이적 항원-결합 분자

[0101] 본 발명의 항체는 단일 특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는, 1개의 표적 폴리펩타이드의 상이한 에피토프와의 조합물에서, 하나의 효과기 분자, 예컨대 CD3에 대해서 특이적일 수 있거나, 또는 1개 초과와 표적 폴리펩타이드에 대해서 특이적인 항원-결합 도메인을 함유할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69]; [Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244]을 참고하기 바란다. 본 발명의 항-CD3 항체는 또 다른 기능성 분자, 예를 들어, 또 다른 펩타이드 또는 단백질에 연결되거나 이들과 동시-발현될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 단편은, 1개 이상의 다른 분자 독립체, 예를 들어, 다른 항체 또는 항체 분자에 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 다른 것에 의해) 기능적으로 연결되어 제2 결합 특이성을 갖는 이-특이적 또는 다중특이적 항체를 생산할 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 표현 "항-CD3 항체"의 사용은, 단일특이적 항-CD3 항체, 뿐만 아니라 CD3-결합 아암 및 표적 항원에 결합하는 제2 아암을 포함하는 이중특이적 항체 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명은, 면역글로불린의 1개의 아암이 인간 CD3에 결합하고, 면역글로불린의 다른 아암이 표적 항원에 대해 특이적인, 이중특이적 항체를 포함한다. CD3 이중특이적 항체의 다른 아암이 결합하는 표적 항원은, 표적화된 면역 반응이 바람직한, 세포, 조직, 기관, 미생물 또는 바이러스 상에 또는 이들의 부근에서 발현되는 임의의 항원일 수 있다. CD3-결합 아암은 본 명세서의 표 2에 제시된 HCVR 또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, CD3-결합 아암은 인간 CD3에 약하게 결합하여, 인간 T 세포 활성화를 유도한다. 다른 실시

형태에서, CD3-결합 아암은 인간 CD3에 약하게 결합하여, 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체의 맥락에서 종양-연관된 항원-발현 세포 살해를 유도한다. 다른 실시형태에서, CD3-결합 아암은 인간 및 시노물거스(원숭이) CD3에 약하게 결합 또는 회합하지만, 결합 상호작용은 관련 기술 분야에 공지된 *시험관내* 검정법에 의해서 검출 가능하지 않다. 본 발명의 일부 실시형태에서, CD3-결합 아암은 인간 및 시노물거스(원숭이) CD3에 결합 또는 회합하지 않지만, 이중특이적 분자는 여전히 종양-연관된 세포 살해를 발휘한다.

[0103] 본 발명의 이중특이적 항체(여기서 항체의 하나의 아암은 CD3에 결합하고, 나머지 아암은 표적 항원에 결합함)의 맥락에서, 표적 항원은 종양-연관된 항원(TAA)일 수 있다. 구체적인 종양-연관된 항원의 비제한적인 예는 예를 들어, AFP, ALK, BAGE 단백질, BIRC5(서바이빈), BIRC7, β -카테닌, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 탄산 무수화효소 IX, 카스파제-8, CALR, CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD30, CD40, CDK4, CEA, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질(예를 들어, GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예를 들어, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, 및 -12), MART-1, 메소텔린, ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF- β , TMPRSS2, 톨슨-노벨 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 타이로시나제 및 우로플라킨-3을 포함한다.

[0104] 본 발명자들은 본 발명이 본 발명에 따라서 제조된 약한 항-CD3 결합 아암을 갖는 이중특이적 항체의 다수의 예를 포함한다고 생각한다.

[0105] 특정 예시적인 실시형태에 따라서, 본 발명은 CD3 및 PSMA에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 이러한 분자는 본 명세서에서, 예를 들어, "항-CD3/항-PSMA", 또는 "항-CD3xPSMA" 또는 "CD3xPSMA" 이중특이적 분자 등이라고 지칭될 수 있다. 용어 "PSMA"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 비-인간 종(예를 들어, "마우스 PSMA", "원숭이 PSMA" 등)으로부터 유래된 것으로서 명시되지 않는 한 인간 PSMA 단백질을 지칭한다.

[0106] 용어 "PSMA"는 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1)(유니프로트KB/스위스-프로트 번호 Q04609; 서열번호 171)이라고도 공지된, 전립선-특이적 막 항원을 지칭한다. PSMA는 전립선 상피 세포에서 높게 발현되는 통합, 비-설프 막 당단백질이고, 전립선암에 대한 세포-표면 마커이다.

[0107] 다른 예시적인 실시형태에 따라서, 본 발명은 CD3 및 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 이러한 분자는 본 명세서에서 예를 들어, "항-CD3/항-EGFRvIII" 또는 "항-CD3x EGFRvIII" 또는 "CD3x EGFRvIII" 이중특이적 분자 등이라고 지칭될 수 있다. 용어 "EGFRvIII"은 비-인간 종(예를 들어, "마우스 EGFRvIII", "원숭이 EGFRvIII" 등)으로서 명시되지 않는 한 인간 EGFRvIII 단백질을 지칭한다.

[0108] 용어 "EGFRvIII"은 상피 성장 인자 수용체 부류 III 변이체(EGFRvIII; 서열번호 172)를 지칭하고, 이것은 교아종에서 가장 빈번하게 발견되는 EGFR 변이체이다(Bigner *et al.*, 1990, *Cancer Res* 50:8017-8022; Humphrey *et al.*, 1990, *Proc Natl Acad Sci USA* 87:4207-4211; Yamazaki *et al.*, 1990, *Jap J Cancer Res* 81:773-779; Ekstrand *et al.*, 1992, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4309-4313; Wikstrand *et al.*, 1995, *Cancer Res* 55:3140-3148; 및 Frederick *et al.*, 2000, *Cancer Res* 60:1383-1387). EGFRvIII은 EGFR 유전자의 엑손 2 내지 7의 결실을 특징으로 하여, 암호 영역, 즉 6 내지 273 아미노산 잔기(성숙 EGFR의 잔기 수 기준; 유니프로트KB/스위스-프로트 번호 P00533 참고)의 801개 염기쌍의 프레임-내 결실, 뿐만 아니라 융합 접합부에서 신규 글리신의 생성(상기 Humphrey *et al.*, 1988, *Cancer Res* 48:2231-2238; Yamazaki *et al.*, 1990)을 유발한다. EGFRvIII은 리간드-비의존적이고, 약하지만, 본질적으로 활성인 카이나제 활성, 뿐만 아니라 향상된 종양 유전자를 갖는 것으로 밝혀져 있다(Nishikawa *et al.*, 1994, *Proc Natl Acad Sci USA* 91:7727-7731; 및 Batra *et al.*, 1995, *Cell Growth and Differentiation* 6:1251-1259. 신경교종에 더하여, EGFRvIII은 도관 및 도관내 유방 암종(Wikstrand *et al.*, 1995, *Cancer Res* 55:3140-3148), 비-소세포 폐 암종(Garcia de Palazzo *et al.*, 1993, *Cancer Res* 53:3217-3220), 난소 암종(Moscatello *et al.*, 1995, *Cancer Res* 55:5536-5539), 전립선암(Olapade-Olaopa *et al.*, 2000, *British J Cancer* 82:186-194), 및 두경부의 편평 세포 암종(Tinhofer *et al.*, 2011, *Clin Cancer Res* 17(15):5197-5204)에서 검출되어 왔다.

[0109] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 본 발명은 CD3 및 MUC16에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 이러한 분자는 본 명세서에서 예를 들어, "항-CD3/항-MUC16" 또는 "항-CD3x MUC16" 또는 "CD3xMUC16" 이중특이적 분자 등으로서 지칭될 수 있다. 용어 "MUC16"은 비-인간 종(예를 들어, "마우스

MUC16", "원숭이 MUC16" 등)이라고 명시되지 않는 한 인간 MUC16 단백질을 지칭한다.

- [0110] 달리 암 항원 125(CA-125)라 공지된, 뮤신16(MUC16; NCBI 참조 서열: NP_078966.2, 서열번호 173)은 인간에서 MUC16 유전자에 의해서 암호화된 뮤신이다. 뮤신 단백질의 패밀리는 세포외 도메인에서 올리고당에 결합하는 병원체에 의한 감염으로부터 신체를 보호하여, 병원체 형태가 세포 표면에 도달하는 것을 예방한다고 공지되어 있다. 수년 동안, MUC16/CA125의 과발현은 난소암에 대한 예후 및 진단 마커로서 사용되어 있다(Yin and Lloyd, 2001, *J. Biol. Chem.* 276 (29), 27371-27375; O'Brien, TJ, et al, 2001, *Tumour Biol.* 22 (6), 348-366; Leggieri, C. et al., 2014, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 35 (4), 438-441). MUC16은 갈락틴-1(면역억제 단백질)에 결합할 수 있는 이의 상당히 글리코실화된 탠덤 반복 도메인을 갖는 면역제로부터 종양 세포를 보호한다고 밝혀져 있다(Seelenmeyer, C., et al., 2003, *J. Cell. Sci.* 116 (Pt 7): 1305-18; O'Brien, TJ, et al., 2002, *Tumour Biol.* 23 (3), 154-169). 자연 살해 세포 및 단핵구는 높은 수준의 MUC16을 발현하는 종양 세포를 공격할 수 없다. 이의 정상적인 생리학적 역할에서, MUC16-갈락틴 상호작용은 박테리아 및 바이러스 감염에 대한 장벽으로서 기능하는 것이지만, MUC16은 종양 세포의 맥락에서 면역보호성이어서, 암세포 용해를 방지한다고 여겨진다(Felder, M. et al., 2014, *Molecular Cancer*, 13:129). 따라서, MUC16은 면역 효과기 세포를 활성화시킴으로써 난소암을 치료하기 위해서 투여되는 면역치료 이중특이적 항체 분자에 대한 바람직한 표적이다.
- [0111] 추가의 다른 예시적인 실시형태에서, 본 발명은 CD3 및 STEAP2에 특이적으로 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 이러한 분자는 본 명세서에서 예를 들어, "항-CD3/항-STEAP2" 또는 "항-CD3xSTEAP2" 또는 "CD3xSTEAP2" 이중특이적 분자 등이라 지칭될 수 있다. 용어 "STEAP2"는 비-인간 종(예를 들어, "마우스 STEAP2", "원숭이 STEAP2" 등)인 것으로 명시되지 않는 한 인간 STEAP2 단백질을 지칭한다. 전립선 2(STEAP2; 유니프루트KB/스위스-프로트: Q8NFT2.3)의 6개의 막관통 상피 항원은 인간에서 크로모솜 영역 7q21에 위치한 STEAP2 유전자에 의해서 암호화된 490-아미노산 단백질이다.
- [0112] 종양-연관된 항원에 특이적으로 결합하는 상기에 언급된 이중특이적 항원-결합 분자는 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도, 예컨대 *시헵관내* 친화도 결합 검정법에 의해서 측정되는 경우, 약 100nM, 300nM 또는 500nM 초과 K_D 를 나타내면서 CD3에 결합하는 항-CD3 항원-결합 분자를 포함한다.
- [0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "항원-결합 분자"는, 단독으로 또는 1개 이상의 추가의 CDR 및/또는 프레임워크 영역(FR)과 조합하여 특정 항원에 특이적으로 결합하는, 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하거나 이들로 이루어진, 단백질, 폴리펩타이드 또는 분자 복합체를 의미한다. 특정 실시형태에서, 항원-결합 분자는, 이들 용어가 본 명세서의 다른 곳에서 정의되는 바와 같이 항체 또는 항체의 단편이다.
- [0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "이중특이적 항원-결합 분자"는, 적어도 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는, 단백질, 폴리펩타이드 또는 분자 복합체를 의미한다. 이중특이적 항원-결합 분자 내의 각각의 항원-결합 도메인은, 단독으로 또는 1개 이상의 추가의 CDR 및/또는 FR과 조합하여 특정 항원에 특이적으로 결합하는, 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 본 발명의 맥락에서, 제1 항원-결합 도메인은 제1 항원(예를 들어, CD3)에 특이적으로 결합하고, 제2 항원-결합 도메인은 제2 별개의 항원(예를 들어, PSMA, MUC16, EGFRvIII 또는 STEAP2)에 특이적으로 결합한다.
- [0115] 본 발명의 특정 예시적인 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 이중특이적 항체이다. 이중특이적 항체의 각각의 항원-결합 도메인은 중쇄 가변 도메인(HCVR) 및 경쇄 가변 도메인(LCVR)을 포함한다. 제1 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 이중특이적 항체)의 맥락에서, 제1 항원-결합 도메인의 CDR은 접두사 "A1"과 표기될 수 있고, 제2 항원-결합 도메인의 CDR은 접두사 "A2"와 표기될 수 있다. 따라서, 제1 항원-결합 도메인의 CDR은 본 명세서에서 A1-HCDR1, A1-HCDR2, 및 A1-HCDR3으로서 나타낼 수 있고; 제2 항원-결합 도메인의 CDR은 본 명세서에서 A2-HCDR1, A2-HCDR2, 및 A2-HCDR3으로서 나타낼 수 있다.
- [0116] 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 서로 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자가 형성할 수 있다. 대안으로, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 각각 별도의 다량체화 도메인에 연결될 수 있다. 1개의 다량체화 도메인과 다른 다량체화 도메인의 회합은 2개의 항원-결합 도메인 사이의 회합을 가능하게 함으로써 이중특이적 항원-결합 분자를 형성한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "다량체화 도메인"은, 동일한 또는 유사한 구조 또는 작제물의 제2 다량체화 도메인과 회합하는 능력을 갖는, 임의의 거대 분자, 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 또는 아미노산이다. 예를 들어, 다량체화 도메인은, 면역글로불린 C_H3 도메인을 포함하는 폴리펩타이드일 수 있다. 다량체화 구성성분의 비제한적 예는 면역글로불린의 Fc 부분(C_H2-C_H3 도메인 포함), 예를 들어, 아이소타입 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로부터 선택되는

IgG의 Fc 도메인, 및 각각의 아이소타입 군 내의 임의의 알로타입이다.

- [0117] 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는, 전형적으로 2개의 다량체화 도메인, 예를 들어, 별도의 항체 중쇄의 각각의 개별적 부분인 2개의 Fc 도메인을 포함할 것이다. 제1 및 제2 다량체화 도메인은 동일한 IgG 아이소타입, 예를 들어, IgG1/IgG1, IgG2/IgG2, IgG4/IgG4를 가질 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 다량체화 도메인은 상이한 IgG 아이소타입, 예를 들어, IgG1/IgG2, IgG1/IgG4, IgG2/IgG4 등을 가질 수 있다.
- [0118] 특정 실시형태에서, 다량체화 도메인은, 적어도 하나의 시스테인 잔기를 함유하는 1 내지 약 200개의 아미노산 길이의 Fc 단편 또는 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, 다량체화 도메인은 시스테인 잔기, 또는 짧은 시스테인-함유 펩타이드이다. 다른 다량체화 도메인은, 류신 지퍼, 나선-루프 모티프, 또는 코일형-코일 모티프를 포함하거나 이들로 이루어진 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0119] 임의의 이중특이적 항체 포맷 또는 기술을 이용하여 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 제조할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 단편은, 1개 이상의 다른 분자 독립체, 예컨대, 제2 항원-결합 특이성을 갖는 또 다른 항체 또는 항체 단편에 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 기타에 의해)) 기능적으로 연결되어 이중특이적 항원-결합 분자를 제조할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 구체적인 예시적인 이중특이적 포맷은, 예를 들어, scFv-기반 또는 다이아바디 이중특이적 포맷, IgG-scFv융합, 이원 가변 도메인(DVD)-Ig, 퀴드로마, 노브-인트루-홀(knob-into-hole), 공통 경쇄(예를 들어, 노브-인트루-홀 등을 갖는 공통 경쇄), CrossMab, CrossFab, (SEED)바디, 류신 지퍼, 듀오바디, IgG1/IgG2, 이원 작용성 Fab (DAF)-IgG, 및 Mab₂ 이중특이적 포맷을 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다(상기 포맷의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11], 및 상기 문헌에 인용된 참고 문헌을 참고하기 바란다).
- [0120] 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자의 맥락에서, 다량체화 도메인, 예를 들어, Fc 도메인은, Fc 도메인의 야생형, 자연 발생 버전과 비교할 때 1개 이상의 아미노산 변화(예를 들어, 삽입, 결실 또는 치환)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은, Fc와 FcRn 사이에 변형된 결합 상호작용(예를 들어, 향상되거나 감소됨)을 갖는 변형된 Fc 도메인을 초래하는 Fc 도메인 내의 1개 이상의 변형을 포함하는, 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 일 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 C_H2 또는 C_H3 영역 내에 변형을 포함하고, 여기서, 변형은 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 위치 250(예를 들어, E 또는 Q); 250 및 428(예를 들어, L 또는 F); 252(예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254(예를 들어, S 또는 T), 및 256(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예를 들어, L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예를 들어, H/F 또는 Y)에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308(예를 들어, 308F, V308F), 및 434에서의 변형을 포함된다. 일 실시형태에서, 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I), 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256(예를 들어, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다.
- [0121] 또한, 본 발명은 제1 C_H3 도메인 및 제2 Ig C_H3 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하고, 여기서, 제1 및 제2 Ig C_H3 도메인은 서로 적어도 하나의 아미노산이 상이하고, 여기서, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여되어 있는 이중특이적 항체와 비교할 때 단백질 A에 대한 이중특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 일 실시형태에서, 제1 Ig C_H3 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig C_H3 도메인은, 단백질 A 결합을 감소시키거나 폐지하는 돌연변이, 예를 들어, H95R 변형(IMG T 엑손 넘버링 의함; EU 넘버링에 의해 H435R)를 함유한다. 제2 C_H3은 Y96F 변형(IMG T에 의함; EU에 의해 Y436F)추가로 포함할 수 있다. 제2 C_H3 내에서 발견될 수 있는 추가 변형은 IgG1 항체의 경우 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IMG T에 의함; EU에 의해 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 항체의 경우 N44S, K52N, 및 V82I(IMG T; EU에 의해서 N384S, K392N, 및 V422I); 및 IgG4 항체의 경우 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I(IMG T에 의해; EU에 의해 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I)를 포함한다.
- [0122] 특정 실시형태에서, Fc 도메인은 1개 초과와 면역글로불린 아이소타입으로부터 유래된 키메라 조합 Fc 서열일 수 있다. 예를 들어, 키메라 Fc 도메인은 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 C_H2 영역으로부터 유래된 C_H2 서열의 일부 또는 전부, 및 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4로부터 유래된 C_H3 서열의 일부 또는 전부를

포함할 수 있다. 또한, 키메라 Fc 도메인은 키메라 힌지 영역을 함유할 수 있다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래된 "하부 힌지" 서열과 조합된 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래된 "상부 힌지" 서열을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제시된 항원-결합 분자 중 임의의 것에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 특정 예는, N-말단으로부터 C-말단까지: [IgG4 C_H1] - [IgG4 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG4 CH3]을 포함한다. 본 명세서에 제시된 항원-결합 분자들 중 임의의 분자에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 다른 예는, N-말단으로부터 C-말단까지: [IgG1 C_H1] - [IgG1 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG1 CH3]을 포함한다. 본 발명의 항원-결합 분자 중 임의의 것에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 이들 및 다른 예는, 2014년 8월 7일자로 출원된 PCT 국제 공개 제WO2014/121087 A1호에 기술되어 있고, 이것은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다. 이들 일반 구조적 배열을 갖는 키메라 Fc 도메인, 및 이의 변이체는 변경된 Fc 수용체 결합을 가질 수 있고, 이는 결국 Fc 효과기 기능에 영향을 미친다.

[0123] 특정 실시형태에서, 본 발명은 항체 중쇄를 제공하며, 여기서 중쇄 불변 영역(CH) 영역은 서열번호 182, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190 또는 서열번호 191 중 임의의 하나와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중쇄 불변 영역(CH) 영역은 서열번호 182, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187, 서열번호 188, 서열번호 189, 서열번호 190 및 서열번호 191로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 다른 실시형태에서, 본 발명은 항체 중쇄를 제공하며, 여기서 Fc 도메인은 서열번호 192, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198, 서열번호 199, 서열번호 200 또는 서열번호 201 중 임의의 하나와 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, Fc 도메인은 서열번호 192, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198, 서열번호 199, 서열번호 200 및 서열번호 201로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 다른 Fc 변이체

[0126] 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 예를 들어, 중성 pH와 비교할 때 산성 pH에서 FcRn 수용체에 대한 항체 결합을 향상시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는, 항-CD3 항체, 및 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자가 제공된다. 예를 들어, 본 발명은, Fc 도메인의 C_H2 또는 C_H3 영역에 돌연변이를 포함하는 항체를 포함하고, 여기서, 돌연변이(들)는 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 돌연변이는, 동물에게 투여되는 경우 항체의 혈청 반감기의 증가를 초래할 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 위치 250(예를 들어, E 또는 Q); 250 및 428(예를 들어, L 또는 F); 252(예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254(예를 들어, S 또는 T), 및 256(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예를 들어, H/F 또는 Y)에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 위치 307 또는 308(예를 들어, 308F, V308F), 및 434에서의 변형을 포함한다. 일 실시형태에서, 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I), 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256(예를 들어, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다.

[0127] 예를 들어, 본 발명은 250Q 및 248L(예를 들어, T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E(예를 들어, M252Y, S254T 및 T256E); 428L 및 434S(예를 들어, M428L 및 N434S); 및 433K 및 434F(예를 들어, H433K 및 N434F)로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이의 하나 이상의 쌍 또는 군을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-CD3 항체, 및 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 상기 Fc 도메인 돌연변이의 모든 가능한 조합, 및 본 명세서에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이가 본 발명의 범주 내에서 고려된다.

[0128] 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자의 생물학적 특징

[0129] 본 발명은 인간 CD3 및 인간 TAA에 동시에 결합할 수 있는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 이중특이적 항체)를 포함한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는 CD3 및/또는 TAA, 예컨대 PSMA, EGFRvIII 또는 MUC16을 발현하는 세포와 특이적으로 상호작용한다. CD3을 발현하는 세포와 상호작용하는

결합 아암은 적합한 시험관내 결합 검정법으로 측정되는 경우 약한 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 가질 수 있다. 이중특이적 항원-결합 분자가 CD3 및/또는 TAA를 발현하는 세포에 결합하는 정도는 본 명세서 실시예 4에 설명된 바와 같은, 형광 활성화 세포 소팅(FACS)에 의해서 평가될 수 있다.

[0130] 예를 들어, 본 발명은 CD3를 발현하고, TAA(예를 들어, 주카트(Jurkat)), 영장류 T-세포(예를 들어, 시노몰거스 말초 혈액 단핵구 세포 [PBMC]), 및/또는 TAA-발현 세포를 발현하지 않는 인간 T-세포주에 특이적으로 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체를 포함한다. 본 발명은 약 1.8×10^{-8} (18nM) 내지 약 2.1×10^{-7} (210nM), 또는 그 초과(즉, 더 약한 친화도)의 EC_{50} 값으로 상기에 언급된 T 세포 및 T 세포주 중 임의의 것에 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하고, 이것은 실시예 4에 제시된 바와 같은 FACS 결합 검정법 또는 실질적으로 유사한 검정법을 사용하여 측정되는 경우, EC_{50} 이 검출 가능하지 않은 이중특이적 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항체, 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체는 예를 들어, 본 명세서 실시예 4에 정의된 바와 같은 검정법 포맷 또는 실질적으로 유사한 검정법을 사용하여 FACS에 의해서 측정되는 경우, 약 30nM 초과, 약 40nM 초과, 약 45nM 초과, 약 50nM 초과, 약 55nM 초과, 약 60nM 초과, 약 65nM 초과, 약 70nM 초과, 약 75nM 초과, 적어도 80nM, 약 90nM 초과, 약 100nM 초과, 약 110nM 초과, 적어도 120nM, 약 130nM 초과, 약 140nM 초과, 약 150nM 초과, 160nM 초과, 약 170nM 초과, 약 180nM 초과, 약 190nM 초과, 약 200nM 초과, 약 250nM 초과, 약 300nM 초과, 약 500nM 초과, 약 1 μ M 초과, 약 2 μ M 초과, 약 3 μ M 초과의 EC_{50} 으로, 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 CD3에 결합한다.

[0131] 본 발명은 또한 실시예 4에 제시된 FACS 결합 검정법 또는 실질적으로 유사한 세포-기반 검정법을 사용하여 측정되는 경우, TAA-발현 세포 및 세포주, 예컨대 PSMA-, EGFRvIII-, STEAP2- 및 MUC16-발현 세포주에 약 100nM 미만 또는 심지어는 결합에 필요한 더 낮은 농도(즉, 더 강한 친화도), 예컨대 5.6nM(5.6×10^{-9}) 미만의 EC_{50} 값으로 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체를 포함한다. 본 발명은 예를 들어, 상기에 언급된 검정법을 사용하여, 약 50nM 미만, 약 45nM 미만, 40nM 미만, 약 35nM 미만, 약 30nM 미만, 약 25nM 미만, 약 20nM 미만, 약 15nM 미만, 약 10nM 미만, 약 6nM 미만, 약 5nM 미만, 또는 약 1nM 미만의 EC_{50} 값으로 상기에 언급된 종양 세포주 중 임의의 것에 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다.

[0132] 본 발명은 낮은 친화도, 약한 친화도로 또는 심지어는 검출 가능하지 않은 친화도로 인간 CD3에 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체를 포함한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명은 약 11nM 초과의 K_D 로 인간 CD3(예를 들어, 37°C에서)에 결합하는 항체 및 항체의 항원-결합 단편을 포함하고, 약 100nM 또는 500nM 초과의 K_D 로 CD3에 결합하는 항체를 포함하고, 또한 표면 플라즈몬 공명에 의해서, 예를 들어, 본 명세서 실시예 5에 정의된 바와 같은 검정법 포맷을 사용하여 측정하는 경우, 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖는 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명에 의해서, 예를 들어 본 명세서에 실시예 5에 정의된 바와 같은 검정법 포맷(예를 들어, mAb-포획 및 항원-포획 포맷), 또는 실질적으로 유사한 검정법을 사용하여 측정되는 경우 약 15nM 초과, 약 20nM 초과, 약 25nM 초과, 약 30nM 초과, 약 35nM 초과, 약 40nM 초과, 약 45nM 초과, 약 50nM 초과, 약 55nM 초과, 약 60nM 초과, 약 65nM 초과, 약 70nM 초과, 약 75nM 초과, 80nM 초과, 약 90nM 초과, 약 100nM 초과, 약 110nM 초과, 적어도 120nM, 약 130nM 초과, 약 140nM 초과, 약 150nM 초과, 160nM 초과, 약 170nM 초과, 약 180nM 초과, 약 190nM 초과, 약 200nM 초과, 약 250nM 초과, 약 300nM 초과, 약 1 μ M 초과, 약 2 μ M 초과, 또는 약 3 μ M 초과의 K_D 로, 또는 검출 가능하지 않은 친화도로 CD3에 결합한다.

[0133] 본 발명은 낮은 친화도, 약한 친화도로 또는 심지어는 검출 가능하지 않은 친화도로 원숭이(즉 시노몰거스) CD3에 결합하는 항체, 이의 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체를 포함한다. 특정 실시형태에 따라서, 본 발명은 약 10nM 초과의 K_D 로 인간 CD3(예를 들어, 37°C에서)에 결합하는 항체 및 항체의 항원-결합 단편을 포함하고, 약 100nM 또는 500nM 초과의 K_D 로 CD3에 결합하는 항체를 포함하고, 또한 표면 플라즈몬 공명에 의해서, 예를 들어, 본 명세서 실시예 5에 정의된 바와 같은 검정법 포맷을 사용하여 측정하는 경우, 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖는 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명에 의해서, 예를 들어 본 명세서에 실시예 5에 정의된 바와 같은 검정법 포맷(예를 들어, mAb-포획 및 항원-포획 포맷), 또는 실질적으로 유사한 검정법을 사용하여 측정되는 경우 약 15nM 초과, 약 20nM 초과, 약 25nM 초과, 약 30nM 초과, 약 35nM 초과, 약 40nM 초과, 약 45nM 초과, 약 50nM 초과, 약 55nM 초과, 약 60nM 초과,

정 실시형태에서, 약 0.4mg/kg의 용량의 항-CD3/항-PSMA 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는, 대상체에게 이중특이적 항원-결합 분자를 투여한 후 약 7일, 약 6일, 약 5일, 약 4일, 약 3일, 약 2일, 또는 약 1일 후까지 대상체에서의 종양 성장의 감소를 유발한다. 특정 실시형태에 따라서, 약 0.01mg/kg의 용량의 본 발명의 항-CD3/항-PSMA 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는, 투여 후 적어도 약 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 또는 그 초과까지 PSMA-발현 종양 세포의 수가 검출 가능한 수준 미만으로 유지되게 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "검출 가능한 수준 미만"은, 예를 들어, 본 명세서 실시예 7에 제시된 표준 캘리퍼 측정법을 사용하여 대상체에서 피하로 종양 세포가 직접 또는 간접적으로 성장하는 것이 검출될 수 없다는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, 약 10 μ g의 용량의 항-CD3/항-MUC16 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는 약 6일에 대상체에서 종양 성장의 억제를 유발하고, 대상체에게 이중특이적 항원-결합 분자를 투여한 후 적어도 26일까지 종양 억제를 유지시킨다. 종양 이식 적어도 7일 후에 약 10 μ g의 용량의 항-CD3/항-MUC16 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여가 제공된 대상체에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 대상체에서 종양 이식 약 26일 후에 대상체에서 추가 성장으로부터의 설정된 종양의 억제에서 효능을 나타낸다. 특정 실시형태에 따라서, 적어도 약 0.1mg/kg의 용량의, 본 발명의 항-CD3/항-MUC16 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는 이중특이적 분자의 투여 이후에, 적어도 약 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일 또는 그 초과 동안 MUC16-발현 종양 세포의 성장을 저해한다. 예를 들어, 실시예 8을 참고하기 바란다.

[0139] 특정 실시형태에서, 약 0.1mg/kg 또는 0.01mg/kg의 용량의 항-CD3/항-STEAP2 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는 대상체에게 이중특이적 항원-결합 분자 및 종양을 주사한 후 적어도 46일까지 종양 성장의 억제를 유지시킨다. 특정 실시형태에 따라서, 적어도 약 0.1mg/kg, 약 0.08mg/kg, 약 0.06mg/kg, 약 0.05mg/kg, 약 0.04mg/kg, 약 0.03mg/kg, 약 0.02mg/kg, 약 0.01mg/kg 또는 그 미만의 본 발명의 항-CD3/항-STEAP2 이중특이적 항원-결합 분자의 단일 투여는 이중특이적 분자의 투여 이후 적어도 약 20일, 30일, 35일, 40일, 45일 또는 그 초과 동안 STEAP2-발현 종양 세포의 성장을 저해한다. 예를 들어, 실시예 10을 참고하기 바란다.

[0140] 다른 실시형태에서, 효과기 세포에 대해서 약한 결합 친화도를 갖는 CD3 표적화된 결합 아암을 갖는 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자는 생체내 약동학적 연구에서 투여된 동일한 항-TAA 결합 아암 및 강한 CD3 결합 아암을 포함하는 이중특이적 항체와 비교할 때 감소된 약물 제거 속도를 나타낸다. 결과는 CD3 표적화 아암의 더 약한 결합을 포함하는 이중특이적 분자가 이로운 약물 노출 수준(AUC_{마지막}) 및 약물 제거 프로파일(항체 클리어런스)을 나타낼 수 있다는 것을 제안한다. 예를 들어, 실시예 9를 참고하기 바란다.

[0141] 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특징을 나타내는 항-CD3/항-PSMA, 항-CD3/항-MUC16 및 항-CD3/항-STEAP2 이중특이적 항원-결합 분자(즉, 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자)를 제공한다: (a) 인간 전립선암 이종이식편 보유 면역손상 마우스에서 종양 성장 저해; (b) 인간 전립선암 이종이식편 보유 면역적격 마우스에서 종양 성장의 저해; (c) 인간 전립선암 이종이식편 보유 면역손상 마우스에서 설정된 종양의 종양 성장 억제; 및 (d) 인간 전립선암 이종이식편 보유 면역적격 마우스에서 설정된 종양의 종양 성장의 감소(예를 들어, 실시예 7, 8 및 10 참고). 본 발명은 또한 효과기 T 세포(즉, CD3)에 지향되는 제1 중쇄, 및 ii) 표적 종양 세포에 지향되는 제2 중쇄를 포함하는 항-CD3/항-PSMA, 항-CD3/항-MUC16 및 항-CD3/항-STEAP2 이중특이적 항체(즉, 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항체)를 제공하며, 여기서 이중특이적 항체는 효과기 세포에 대해서 약한 결합을 나타내거나 검출 가능하지 않은 결합을 나타내고, 효과기 세포에 대한 강한 결합을 나타내는 이중특이적 항체와 비교할 때 신체로부터 종양 성장 억제 및 감소된 항체 클리어런스(즉, 제거)를 나타낸다.

[0142] 에피토프 맵핑 및 관련 기술

[0143] 본 발명의 항원-결합 분자가 결합하는 CD3 상의 에피토프는, CD3 단백질의 3개 이상(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상)의 아미노산의 단일 인접한 서열로 이루어질 수 있다. 대안적으로, 에피토프는, CD3의 비-인접한 복수의 아미노산(또는 아미노산 서열)으로 이루어질 수 있다. 본 발명의 항체는 단일 CD3 쇠(예를 들어, CD3-엡실론, CD3-델타 또는 CD3-감마) 내에 포함된 아미노산과 상호작용할 수 있거나, 2개 이상의 상이한 CD3 쇠 상의 아미노산과 상호작용할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "에피토프"는, 파라토프라 공지된 항체 분자의 가변 영역 내의 특정 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원성 결정인자를 지칭한다. 단일 항원은 1개 초과에 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 면적에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 입체배좌형 또는 직선형일 수 있다. 입체배좌형 에피토프는, 직선형 폴리펩타이드 쇠의 상이한 분절로부터 아미노산을 공간적으로 병치시킴으로써 생성된다. 직선형 에피토프는, 폴리펩타이드 쇠 내의 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성된

것이다. 특정 상황에서, 에피토프는 항원 상에 사카라이드, 포스포릴기, 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0144] 관련 기술 분야 통상의 기술자에게 공지된 각종 기술은, 항체의 항원-결합 도메인이 폴리펩타이드 또는 단백질 내의 "1개 이상의 아미노산과 상호작용하는"지를 결정하는데 사용할 수 있다. 예시적인 기술은, 예를 들어, 일상적인 가교-차단 검정법, 예컨대, 문헌[Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY)]에 기술된 것, 알라닌 스캐닝 돌연변이 분석, 펩타이드 블롯 분석(Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463), 및 펩타이드 절단 분석을 포함한다. 또한, 에피토프 절개, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법을 사용할 수 있다(Tomer, 2000, Protein Science 9:487-496). 항체의 항원-결합 도메인이 상호작용하는 폴리펩타이드 내의 아미노산을 식별하는데 사용될 수 있는 또 다른 방법은, 질량 분광법에 의해 검출되는 수소/중수소 교환이다. 일반적으로, 수소/중수소 교환 방법은, 관심 단백질을 중수소-표지하고, 이어서, 중수소-표지된 단백질에 항체를 결합시키는 것을 포함한다. 이어서, 단백질/항체 복합체를 물로 이동시켜, 항체에 의해 보호된 잔기(이는 중수소-표지된 상태를 유지함)를 제외한 모든 잔기에서 수소-중수소 교환이 일어나도록 한다. 항체의 해리 후, 표적 단백질은 프로테아제 절단 및 질량 분광 분석을 수행하여, 항체가 상호작용하는 특정 아미노산에 상응하는 중수소-표지된 잔기를 드러낸다. 예를 들어, 문헌[Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73:256A-265A]을 참고한다. 또한, 항원/항체 복합체의 X-선 결정학(crystallography)도 에피토프 맵핑 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0145] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 예시적인 항체 중 임의의 것(예를 들어, 본 명세서 표 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 항체)과 동일한 에피토프에 결합하는 항-PSMA 항체를 추가로 포함한다. 유사하게, 본 발명은 또한 PSMA에 결합하기 위해 본 명세서에 기술된 특정 예시적인 항체 중 임의의 것(예를 들어, 본 명세서 표 6에 제시된 바와 같은 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하는 항체)과 경쟁하는 항-PSMA 항체를 포함한다. 미국 출원 제15/223,434호에 개시된 항-PSMA 항체는 본 명세서에서 본 출원에 참고로 포함된다.

[0146] 본 발명은 또한 낮은 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 인간 CD3 및/또는 시노물거스 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인, 및 인간 종양-연관된 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하고, 여기서 상기 제1 항원-결합 도메인은 CD3 상의 본 명세서에 기술된 특정 예시적인 CD3-특이적 항원-결합 도메인 중 임의의 것과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0147] 유사하게, 본 발명은 또한 낮은 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도로 인간 CD3 및/또는 시노물거스 CD3에 특이적으로 결합하는 제1 항원-결합 도메인, 및 인간 종양-연관된 항원(TAA)에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하고, 여기서 제1 항원-결합 도메인은 CD3에 결합하기 위해서 본 명세서에 기술된 특정 예시적인 CD3-특이적 항원-결합 도메인 중 임의의 것과 경쟁한다.

[0148] 통상의 기술자는, 관련 기술 분야에 공지된 일상적인 방법을 이용함으로써, 특정 항원-결합 분자(예를 들어, 항체) 또는 이의 항원-결합 도메인이, 본 발명의 참조 항원-결합 분자와 동일한 에피토프에 결합하는지, 또는 결합에 대해 참조 항원-결합 분자와 경쟁하는지를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 시험 항체가, 본 발명의 참조 이중특이적 항원-결합 분자와 CD3(또는 TAA) 상의 동일한 에피토프에 결합하는지를 결정하기 위해서, 참조 이중특이적 항원-결합 분자를 CD3 단백질(또는 TAA 단백질)에 결합하도록 한다. 이어서, CD3 분자에 결합하는 시험 항체의 능력을 평가한다. 시험 항체가, 참조 이중특이적 항원-결합 분자와의 포화 결합에 이어서 CD3(또는 TAA)에 결합할 수 있는 경우, 시험 항체는 참조 이중특이적 항원-결합 분자와 상이한 CD3(또는 TAA)의 에피토프에 결합한다고 결론지을 수 있다. 다른 한편, 시험 항체가, 참조 이중특이적 항원-결합 분자와의 포화 결합에 이어서 CD3(또는 TAA) 분자에 결합할 수 없는 경우, 시험 항체는, 본 발명의 참조 이중특이적 항원-결합 분자에 의해 결합된 에피토프와 동일한 CD3(또는 TAA)의 에피토프에 결합할 수 있다. 이어서, 관찰된 시험 항체의 결합의 결여가 실제로 참조 이중특이적 항원-결합 분자와 동일한 에피토프에 대한 결합으로 인한 것인지, 또는 입체적 차단(또는 다른 현상)이 관찰된 결합의 결여에 관여하는 것인지를 확인하기 위해, 추가의 일상적인 실험(예를 들어, 펩타이드 돌연변이 및 결합 분석)을 행할 수 있다. 참조 항체가 본 명세서에 예시된 바와 같이 측정 가능하지 않은 결합을 갖는 것이면, 참조 항체는 에피토프 상호작용을 비교하거나 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 시험 항체에 대한 이의 결합 특성을 비교하려는 목적을 위해서 CD3에 대한 결합을 결정하기 위해서 생식계열 서열로 다시 돌연변이될 수 있다. 이러한 종류의 실험은, ELISA, RIA, 바이오코, 유세포 측정법 또는 관련 기술 분야에서 입수 가능한 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항체-결합 검정법을 이용하여 수행할 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 예를 들어, 1-, 5-, 10-, 20- 또는 100-배 과량의 하나의 항원-결합 단백질이, 경쟁적 결합 검정법(예를 들어, 문헌[Junghans et al., *Cancer Res.* 1990:50:1495-1502] 참고)으로 측정되는 경

우, 적어도 50%, 그러나 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99%만큼 다른 항체의 결합을 저해하는 경우, 2개의 항원-결합 단백질은 동일한(또는 오버랩핑) 에피토프에 결합한다. 대안적으로, 하나의 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 제거하는 항원 내의 필수적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우, 2개의 항원-결합 단백질들은 동일한 에피토프에 결합하는 것으로 생각된다. 하나의 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 제거하는 아미노산 돌연변이의 하위세트만이 다른 것의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우, 2개의 항원-결합 단백질들은 "오버랩핑 에피토프"를 갖는 것으로 생각된다.

[0149] 항체 또는 이의 항원-결합 도메인이 결합에 대해 참조 항원-결합 분자와 경쟁하는지를 결정하기 위하여, 상기에 기술된 결합 방법을 2개의 배향으로 수행한다: 제1 배향에서, 참조 항원-결합 분자를 포화 조건 하에 CD3 단백질(또는 TAA 단백질)에 결합하도록 하고, 이어서, CD3(또는 TAA) 분자에 대한 시험 항체의 결합을 평가하도록 한다. 제2 배향에서, 시험 항체를 포화 조건 하에 CD3(또는 TAA) 분자와 결합하도록 하고, 이어서, CD3(또는 TAA) 분자에 대한 참조 항원-결합 분자의 결합을 평가하도록 한다. 상기 배향 둘 모두에서, 제1 (포화) 항원-결합 분자만이 CD3(또는 TAA) 분자에 결합할 수 있는 경우, CD3(또는 TAA)에 결합하기 위해 시험 항체 및 참조 항원-결합 분자가 경쟁한다고 결론지어진다. 관련 기술 분야의 통상의 통상의 기술자에게 이해될 바와 같이, 결합에 대해 참조 항원-결합 분자와 경쟁하는 항체는, 참조 항체와 동일한 에피토프에 필수적으로 결합하는 것은 아닐 수 있지만, 오버랩핑되거나 인접한 에피토프에 결합시킴으로써 참조 항체의 결합을 입체적으로 차단할 수 있다. 참조 항체가 본 명세서에 예시된 바와 같이 측정 가능하지 않은 결합을 갖는 것인 경우, 참조 항체는 에피토프 상호작용을 비교하거나 또는 본 명세서에 기술된 바와 같은 이의 결합 특성 또는 시험 항체와의 차단 상호작용을 비교하려는 목적을 위해서 CD3에 대한 결합을 결정하기 위해서 생식계열 서열로 다시 돌연변이될 수 있다.

[0150] 항원-결합 도메인의 제조 및 이중특이적 분자의 작제

[0151] 특정 항원에 대해 특이적인 항원-결합 도메인은, 관련 기술 분야에 공지된 임의의 항체 생성 기술에 의해 제조될 수 있다. 일단 수득되면, 2개의 상이한 항원(예를 들어, CD3 및 TAA)에 대해 특이적인 2개의 상이한 항원-결합 도메인은, 일상적인 방법을 이용하여 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 제조하기 위해서 서로에 대해 적절하게 배열될 수 있다(본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 작제하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 항체 포맷의 논의는 본 명세서의 다른 곳에 제공된다). 특정 실시형태에서, 본 발명의 다중 특이적 항원-결합 분자의 개별 구성성분(예를 들어, 중쇄 및 경쇄) 중 하나 이상은, 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체로부터 유래된다. 이러한 항체의 제조 방법은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자의 중쇄 및/또는 경쇄 중 하나 이상은 VELOIMMUNE(상표명) 기술을 이용하여 제조될 수 있다. VELOIMMUNE(상표명) 기술(또는 임의의 다른 인간 항체 생성 기술)을 이용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는, 특정 항원(예를 들어, CD3 또는 TAA)에 대한 고 친화도 키메라 항체를 처음으로 단리시킨다. 항체를 특징구명하고, 친화도, 선택성, 에피토프 등을 포함하는 원하는 특징에 대해 선택한다. 마우스 불변 영역을 바람직한 인간 불변 영역으로 대체하여, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자에 도입될 수 있는 완전 인간 중쇄 및/또는 경쇄를 생성시킨다.

[0152] 유전자 조작된 동물을 사용하여 인간 이중특이적 항원-결합 분자를 제조할 수 있다. 예를 들어, 재배열하여 내인성 마우스 면역글로불린 경쇄 가변 서열을 발현할 수 없는 유전자 변형된 마우스를 사용할 수 있고, 여기서, 마우스는, 내인성 마우스 카파(κ) 유전자좌에서 마우스 카파(κ) 불변 유전자에 작동 가능하게 연결된 인간 면역글로불린 서열에 의해 암호화된 1개 또는 2개의 인간 경쇄 가변 도메인만을 발현한다. 이러한 유전자 변형된 마우스를 사용하여, 2개의 상이한 인간 경쇄 가변 영역 유전자 분절 중 하나로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 동일한 경쇄와 회합되는 2개의 상이한 중쇄를 포함하는, 완전 인간 이중특이적 항원-결합 분자를 생산할 수 있다. (예를 들어, 이러한 조작된 마우스 및 이중특이적 항원-결합 분자를 제조하기 위한 이들의 사용의 상세한 논의에 대해서는 미국 특허 제US 2011/0195454호를 참고하기 바란다). 본 발명의 항체는 공통 경쇄와 회합된 면역글로불린 중쇄를 포함할 수 있다. 공통 경쇄는 항-TAA 중쇄의 동족 경쇄로부터 유래될 수 있거나, 또는 매우 다양한 비-동족 중쇄와 쌍을 이루는 능력 또는 난혼성을 나타내는 경쇄, 즉, 만능 또는 공통 경쇄로부터 유래된 공지 또는 공용 도메인 경쇄 가변 영역으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 항체는 단일 재배열된 경쇄와 회합된 면역글로불린 중쇄를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 경쇄는 인간 V κ 1-39 유전자 분절 또는 V κ 3-20 유전자 분절로부터 유래된 가변 도메인이다. 다른 실시형태에서, 경쇄는 인간 J κ 5로 재배열된 인간 V κ 1-39 유전자 분절 또는 인간 J κ 1 유전자 분절, 또는 인간 J κ 1 유전자 분절로 재배열된 V κ 3-20 유전자 분절, 또는 인간 J κ 1 유전자 분절로 재배열된 V κ 1-39 유전자 분절을 포함한다.

- [0153] 생물학적 동등성
- [0154] 본 발명은, 본 명세서에 개시된 예시적인 분자의 서열로부터 변하지만 CD3 및/또는 TAA에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 항원-결합 분자를 포함한다. 이러한 변이체 분자는, 모 서열과 비교하는 경우, 아미노산의 1개 이상의 부가, 결실, 또는 치환을 포함하지만, 기술된 이중특이적 항원-결합 분자의 생물학적 활성과 본질적으로 동등한 생물학적 활성을 나타낼 수 있다.
- [0155] 본 발명은, 본 명세서에 제시된 예시적인 항원-결합 분자 중 임의의 것과 생물학적 동등성인 항원-결합 분자를 포함한다. 2개의 항원-결합 단백질, 또는 항체는, 예를 들어, 이들이 약제학적 등가물인 경우에, 또는 이의 흡수 속도 및 정도가 유사한 실험 조건 하에 단일 용량 또는 다중 용량의 동일한 물 용량으로 투여되는 경우에 유의한 차이를 나타내지 않는 약제학적 대체물인 경우에 생물학적 동등성 것으로 간주된다. 일부 항원-결합 단백질은, 이들이 이들의 흡수의 정도에 있어서 등가이지만 이들의 흡수 속도에 있어서 등가가 아닌 경우 등가물 또는 약제학적 대체물인 것으로 간주될 것이고, 흡수 속도에 있어서의 이러한 차이는 의도적이고 표지화에서 반영되며, 예를 들어, 만성적 사용시 효과적인 체내 약물 농도의 획득에 필수적이지 않으므로 여전히 생물학적 동등성인 것으로 고려될 수 있으며, 연구된 특정 약물 제품에 대해 의학적으로 유의하지 않은 것으로 간주된다.
- [0156] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질은, 이들의 안전성, 순도, 및 효력에 있어서 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0157] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질은, 환자가, 참조 생성물과 생물학적 생성물 사이의 스위칭 (switching) 없는 지속된 요법과 비교할 때, 면역원성에 있어서 임상학적으로 유의한 변화, 또는 감소된 효율성을 비롯한 부작용의 위험에 있어서 예측된 증가 없이 참조 생성물과 생물학적 생성물 사이에서 1회 이상 스위칭될 수 있는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0158] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질은, 이들 둘 모두가, 작용 기전이 공지된 정도로 사용 조건 또는 사용 조건들에 대한 일반적인 기전 또는 기전들에 의해 작용하는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0159] 생물학적 동등성은 생체내 및 시험관내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 동등성 척도는, 예를 들어, (a) 항체 또는 이의 대사물의 농도가 시간의 함수로서 혈액, 혈장, 혈청 또는 다른 생물학적 유체 중에서 측정되는, 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 시험; (b) 인간 생체내 생체 이용률 데이터와 상관되어 있고 인간 생체내 생체 이용률 데이터가 충분히 예측되는, 시험관내 시험; (c) 항체(또는 이의 표적)의 적절한 급성의 약리학 효과의 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 시험; 및 (d) 항원-결합 단백질의 안전성, 효능, 또는 생체 이용률 또는 생물학적 동등성을 확립하는 잘-제어된 임상 시험을 포함한다.
- [0160] 본 명세서에 제시된 예시적인 이중특이적 항원-결합 분자의 생물학적 동등성 변이체는, 예를 들어, 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열의 각종 치환 또는 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열의 결실을 제조함으로써 작제될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 필수적이지 않은 시스테인 잔기는 결실되거나 다른 아미노산으로 대체되어 복원(renaturation) 시 불필요하거나 부정확한 분자내 다이설파이드 가교의 형성을 방지할 수 있다. 다른 관점에서, 생물학적 동등성 항원-결합 단백질은, 예시적인 이중특이적 항원-결합 분자의 글리코실화 특성을 변형시키는 아미노산 변화, 예를 들어, 글리코실화를 제거하거나 삭제하는 돌연변이를 포함하는, 본 명세서에 제시된 예시적인 이중특이적 항원-결합 분자의 변이체를 포함할 수 있다.
- [0161] 종 선택성 및 종 교차-반응성
- [0162] 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 인간 CD3과 약한 상호작용을 나타내거나 상호작용을 나타내지 않고, 다른 종으로부터의 CD3, 예컨대 시노물거스 원숭이 CD3과 상호작용을 나타내지 않는 항원-결합 분자가 제공된다. 또한, 인간 TAA에 결합하고, 다른 종으로부터의 TAA에 결합하지 않는 항원-결합 분자가 제공된다. 본 발명은 인간 CD3 및 하나 이상의 비-인간 종으로부터의 CD3에 결합하는 항원-결합 분자; 및/또는 인간 TAA 및 하나 이상의 비-인간 종으로부터의 TAA에 결합하는 항원-결합 분자를 포함한다.
- [0163] 본 발명의 특정 예시적인 실시형태에 따라서, 인간 CD3 및/또는 인간 TAA에 약하게 결합하고, 경우에 따라서 마우스, 래트, 기니아 피그, 햄스터, 게르빌, 돼지, 고양이, 개, 토끼, 염소, 양, 소, 말, 낙타, 시노물거스, 마모셋, 레서스 또는 침팬지 CD3 및/또는 TAA 중 하나 이상에 결합하거나 결합하지 않을 수 있는 항원-결합 분자가 제공된다. 예를 들어, 본 발명의 특정 예시적인 실시형태에서, 인간 CD3 및 시노물거스 CD3에 약하게 결합하는 제1 항원-결합 도메인 및 인간 PSMA, MUC16, EGFRvIII 또는 STEAP2에 특이적으로 결합하는 제2 항원-결합 도

메인을 포함하는 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자가 제공된다.

[0164] 면역접합체

[0165] 본 발명은 세포독소, 화학치료 약물, 면역억제제 또는 방사성 동위원소와 같은 치료 모이어티("면역접합체")에 접합된 항원-결합 분자를 포함한다. 세포독성제는, 세포에 유해한 임의의 작용제를 포함한다. 면역 접합체를 형성하기에 적합한 세포독성제 및 화학치료제의 예는 관련 기술 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 05/103081호 참고).

[0166] 치료 제형 및 투여

[0167] 본 발명은, 본 발명의 항원-결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적합한 담체, 부형제, 및 개선된 수송, 전달, 및 내성 등을 제공하는 다른 작용제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 약사에게 공지된 처방서[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 발견될 수 있다. 이들 제형은, 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소낭(예를 들어, LIPOFECTIN(상표명), 라이프 테크놀로지스, 미국 캘리포니아주 칼스 배드 소재), DNA 접합체, 무수 흡착 페이스트, 수-중-유 및 유-중-수 에멀전, 에멀전 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카보왁스 함유 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌 [Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0168] 환자에게 투여되는 항원-결합 분자의 용량은, 환자의 연령 및 체격, 표적 질환, 병태, 및 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 바람직한 용량은 전형적으로 체중 또는 체표면적에 따라 계산된다. 성인 환자에서의 치료적 목적을 위해 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자가 사용되는 경우, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 보통 약 0.01 내지 약 20mg/kg 체중, 보다 바람직하게는 약 0.02 내지 약 7, 약 0.03 내지 약 5, 또는 약 0.05 내지 약 3mg/kg 체중의 단일 용량으로 정맥내 투여하는 것이 이로우 수 있다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도 및 지속기간이 조정될 수 있다. 이중특이적 항원-결합 분자를 투여하기 위한 유효 용량 및 스케줄은 경험적으로 결정할 수 있고; 예를 들어, 환자 치료경과를 주기적 평가로 모니터링하고, 이에 따라 용량을 조정할 수 있다. 또한, 용량의 중간 스케일링(scaling)은, 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있는 방법[예를 들어, Mordenti et al., 1991, *Pharmaceut. Res.* 8:1351]을 사용하여 수행할 수 있다.

[0169] 각종 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜, 미립자, 미세캡슐 내의 캡슐화, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개된 엔도사이토시스 등이 공지되어 있고, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Wu et al., 1987, *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432] 참조). 도입 방법으로는 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로가 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어, 주입 또는 볼루스(bolus) 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내층(예를 들어, 경구 점막, 직장 및 장내 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여할 수 있으며, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여할 수 있다. 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다.

[0170] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 니들 및 주사기를 사용하여 피하로 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치(pen delivery device)는 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는데 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용 가능하거나 1회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는, 일반적으로, 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 약제학적 조성물이 모두 투여되어 카트리지가 비워지게 되면, 빈 카트리지를 폐기하고 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 쉽게 대체할 수 있다. 그러면, 펜 전달 장치를 재사용할 수 있다. 1회용 펜 전달 장치의 경우, 대체 가능한 카트리지가 없다. 오히려, 1회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 수용된 약제학적 조성물로 사전 충전된다. 일단 저장소의 약제학적 조성물이 비워지게 되면, 전체 장치를 폐기한다.

[0171] 다수의 재사용 가능한 펜 및 오토인젝터(autoinjector) 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 예는 단지 몇 개만을 명명하여, AUTOPEN(상표명)(오웜 머포드, 인크.(Owen Mumford, Inc.), 영국 우드스톡 소재), DISETRONIC(상표명) 펜(데세트로닉 메디컬 시스템즈, 스위스 베르크도르프 소재), HUMALOG MIX 75/25(상표명) 펜, HUMALOG(상표명) 펜, HUMALIN 70/30(상표명) 펜(일라이 릴리 앤드 코.(Eli Lilly and Co.), 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재), NOVOPEN(상표명) I, II 및 III(노보 노디스크(Novo Nordisk), 덴마크 코펜하겐 소재), NOVOPEN JUNIOR(상표명)(노보 노디스크, 덴마크 코펜하겐 소재), BD(상표명) 펜(백톤 디킨슨(Becton Dickinson), 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재), OPTIPEN(상표명), OPTIPEN PRO(상표명),

OPTIPEN STARLET(상표명), 및 OPTICLIK(상표명)(사노피-아벤티스, 독일 프랑크푸르트 소재)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 1회용 펜 전달 장치의 예는 단지 몇 개만을 명명하여, SOLOSTAR(상표명) 펜(사노피-아벤티스), FLEXPEN(상표명)(노보 노디스크), 및 KWIKPEN(상표명)(일라이 릴리), SURECLICK(상표명) 오토인젝터(암젠(Amgen), 미국 캘리포니아주 싸우전드 오크 소재), PENLET(상표명)(하셀마이어(Haselmeier), 독을 스투가르트 소재), EPIPEN(데이, 엘.피.(Dey, L.P.)), 및 HUMIRA(상표명) 펜(애보트 랩스(Abbott Labs), 미국 일리노이주 애보트 파크 소재)을 포함되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0172] 특정 상황에서, 약제학적 조성물은 제어된 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프를 사용할 수 있다(상기 랜저(Langer) 문헌; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201]). 또 다른 실시형태에서, 중합체 재료를 사용할 수 있고; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참고하기 바란다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 제어된 방출 시스템을 조성물의 표적의 부근에 위치시킴으로써 전신 용량의 분획만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참고). 다른 제어된 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]의 검토에서 논의된다.

[0173] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여형을 포함할 수 있다. 이들 주사 가능한 제제는 공공의 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는, 예를 들어, 주사용으로 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질 중에 상기 기술된 항체 또는 이의 염을 용해시키거나, 현탁시키거나, 유화시킴으로써 제조할 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 염수, 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는 등장액 등이 있고, 이들은 적절한 가용화제, 예를 들어, 알코올(예를 들어, 에탄올), 다가 알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소첨가된 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌(50mol) 부가물)] 등과 함께 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어, 참깨 오일, 대두 오일 등이 사용되고, 이들은 가용화제, 예를 들어, 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 함께 조합하여 사용될 수 있다. 이로써 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰플 내에 충전된다.

[0174] 유리하게는, 상기에 기술된 경구 또는 비경구용 약제학적 조성물은 활성 성분의 용량을 조절하기에 적합한 단위 용량의 투여형으로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여형은, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐제, 주사제(앰플), 좌제 등을 포함한다. 상술한 항체의 함유량은 일반적으로 단위 용량으로의 투여형당 약 5 내지 약 500mg이며; 특히, 주사제 형태의 경우에는 상술한 항체가 약 5 내지 약 100mg 및 다른 투여형의 경우에는 약 10 내지 약 250mg으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0175] 항원-결합 분자의 치료 용도

[0176] 본 발명은, 투여를 필요로 하는 대상체에게 CD3에 약하게 특이적으로 결합하거나 이것에 대해서 검출 가능하지 않은 결합을 갖고, 종양-연관된 항원에 결합하는 항-종양 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 치료 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 치료 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자 중 임의의 것 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 표현 "필요로 하는 대상체"는, 암의 하나 이상의 증상 또는 지표를 나타내거나, 달리는 종양 활성도의 저해 또는 감소, 또는 종양 세포(예를 들어, PSMA++ 전립선암 세포)의 고갈이 이로울 수 있는, 인간 또는 비-인간 동물(예를 들어, 종양을 발현하거나 본 명세서의 하기에 언급되는 암 중 임의의 암을 앓고 있는 대상체)을 의미한다.

[0177] 본 발명의 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자(및 이를 포함하는 치료 조성물)는, 특히, 면역 반응의 자극, 활성화 및/또는 표적화가 이로울 수 있는 임의의 질환 또는 장애를 치료하는데 유용하다. 특히, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는 TAA를 발현하는 세포, 예를 들어 PSMA 발현 또는 활성화 또는 PSMA+ 세포의 증식과 연관되거나 또는 이것에 의해서 매개되는 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 치료 방법이 달성되는 작용의 기전은, 예를 들어, CDC, 아포토시스, ADCC, 식세포 작용에 의한, 또는 이들 기전들 중 2개 이상의 조합에 의한, 효과기 세포의 존재 하에서 종양-연관된 항원을 발현하는 세포의 사멸을 포함한다. 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 이용하여 저해되거나 사멸될 수 있는 종양-연관된 항원, 예컨대 PSMA, MUC16, STEAP2 또는 EGFRvIII을 발현하는 세포는, 예를 들어, 전립선 종양 세포를 포함한다.

[0178] 본 발명의 항원-결합 분자는, 예를 들어, 뇌 및 뇌척수막, 인두, 폐 및 기관지, 위장관, 수컷 및 암컷 생식관,

근육, 골, 피부 및 부속 기관, 결합 조직, 비장, 면역계, 혈액 형성 세포 및 골수, 간 및 요로, 및 특정 감각 기관, 예를 들어, 눈에서 발생하는 원발성 및/또는 전이성 종양을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는, 하기 암들 중 하나 이상을 치료하는데 사용되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: 췌장 암종, 두경부암, 전립선암, 악성 신경교종, 골육종, 결장직장암, 위암(예를 들어, MET 증폭을 갖는 위암), 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 활막 육종, 갑상선암, 유방암, 흑색종, 유방암(예를 들어 도관 내 도관내 유방 암종, 편평 세포 암종, 식도암, 투명 세포 신장 세포 암종, 험색소(chromophobe) 신장 세포 암종, (신장) 호산과립세포종, (신장) 이행 세포 암종, 요로상피 암종, (방광) 전암, 또는 (방광) 소세포 암종. 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 이중특이적 항체는 불치성 또는 치료-저항성 암, 예를 들어 거세-저항성 전립선암을 앓는 환자의 치료에 유용하다. 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라서, 거세-저항성 전립선암을 앓는 환자에게 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-CD3/항-PSMA 이중특이적 항원-결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 관련 기술 분야에 공지된 분석/진단 방법, 예컨대 중앙 스캐닝 등이 환자가 거세-저항성인 종양을 갖는지의 여부를 판단하는 데 사용될 수 있다.

[0179] 본 발명은 또한 대상체에서 잔류 암을 치료하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "잔류 암"은 항암 요법으로의 치료 이후 대상체에서 하나 이상의 암성 세포의 존재 또는 지속을 의미한다.

[0180] 특정 양상에 따라서, 본 발명은 대상체가 암을 갖는 것으로 결정된 후 대상체에게 본 명세서 다른 곳에 기술된 이중특이적 항원-결합 분자 중 1종 이상을 투여하는 단계를 포함하는, TAA 발현과 연관된 암(예를 들어, PSMA 발현 또는 STEAP2 발현과 연관된 전립선암, EGFRvIII 발현과 연관된 교아종, 또는 MUC16 발현과 연관된 난소암)을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 대상체가 이전 요법을 제공받은 지 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주 또는 4주, 2개월, 4개월, 6개월, 8개월, 1년, 또는 그 초과 후에 환자에게 항-CD3/항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자를 투여하는 단계를 포함하는, 전립선암의 치료 방법을 포함한다.

[0181] 병용 요법 및 제형

[0182] 본 발명은 본 명세서에 기술된 예시적인 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물을 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 항원-결합 분자와 조합될 수 있거나 조합하여 투여될 수 있는 예시적인 추가 치료제는 예를 들어, 항-프로그래밍된 세포사 1 항체(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US2015/0203579A1호에 기술된 바와 같은 항-PD1 항체), 항-프로그래밍된 세포사 리간드-1(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제US2015/0203580A1호에 기술된 바와 같은 항-PD-L1 항체), EGFR 길항제(예를 들어, 항-EGFR 항체(예를 들어, 세티수맙 또는 파니투맙) 또는 EGFR의 소분자 저해제(예를 들어, 게피티닙 또는 에를로티닙)), 다른 EGFR 패밀리 구성원의 길항제, 예컨대, Her2/ErbB2, ErbB3 또는 ErbB4(예를 들어, 항-ErbB2, 항-ErbB3 또는 항-ErbB4 항체 또는 ErbB2, ErbB3 또는 ErbB4 활성의 소분자 저해제), 및 EGFRvIII의 길항제(예를 들어, EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항체), cMET 길항제(예를 들어, 항-cMET 항체), IGF1R 길항제(예를 들어, 항-IGF1R 항체), B-raf 저해제(예를 들어, 베무라페닙, 소라페닙, GDC-0879, PLX-4720), PDGFR- α 저해제(예를 들어, 항-PDGFR- α 항체), PDGFR- β 저해제(예를 들어, 항-PDGFR- β 항체), VEGF 길항제(예를 들어, VEGF-Trap, 예를 들어 미국 특허 제US 7,087,411호 참고("VEGF-저해 융합 단백질"이라고도 지칭됨), 항-VEGF 항체(예를 들어, 베바시주맙), VEGF 수용체의 소분자 카이나제 저해제(예를 들어, 수니티닙, 소라페닙 또는 파조파닙)), DLL4 길항제(예를 들어, 미국 특허 제US 2009/0142354호에 개시된 항-DLL4 항체, 예컨대 REGN421), Ang2 길항제(예를 들어, 미국 특허 제2011/0027286호에 개시된 항-Ang2 항체, 예컨대 H1H685P), FOLH1(PSMA) 길항제, PRLR 길항제(예를 들어, 항-PRLR 항체), STEAP1 또는 STEAP2 길항제(예를 들어, 항-STEAP1 항체 또는 항-STEAP2 항체), TMPRSS2 길항제(예를 들어, 항-TMPRSS2 항체), MSLN 길항제(예를 들어, 항-MSLN 항체), CA9 길항제(예를 들어, 항-CA9 항체), 유로플라킨 길항제(예를 들어, 항-유로플라킨 항체) 등을 포함한다. 본 발명의 항원-결합 분자와 조합하여 이롭게 투여될 수 있는 다른 작용제는 소-분자 사이토카인 저해제를 비롯한, 사이토카인 저해제, 및 사이토카인, 예컨대 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, 또는 이들 각각의 수용체에 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 항-CD3/항-PSMA 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물)은 또한 "ICE": 이포스파마이드(예를 들어, 이펙스(Ifex)(등록상표)), 카보플라틴(예를 들어, 파라플라틴(등록상표)), 에토포사이드(예를 들어, 에토포포스(등록상표), 토포사(Toposar)(등록상표), 베페시드(등록상표), VP-16); "DHAP": 엑사메타손(예를 들어, 데카드론(등록상표)), 시타라빈(예를 들어, 시토사-U(등록상표), 시토신 아라비노사이드, 아라-C), 시스플라틴(예를 들어, 플라티놀(등록상표)-AQ); 및 "ESHAP": 에토포시드(예를 들어, 에토포포스(등록상표), 토포사(등록상표), 베페시드(등록상표), VP-16), 메틸프레드니솔론(예를 들어, 메드롤(등록상표)), 고용량 시타라빈, 시스플라틴(예를 들어, 플라티놀(등록상표))-

AQ)으로부터 선택되는 하나 이상의 치료적 조합물을 포함하는 치료 요법의 일부로서 투여될 수 있다.

[0183] 또한, 본 발명은, 본 명세서에 언급된 항원-결합 분자 중 임의의 것 및 VEGF, Ang2, DLL4, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFRvIII, cMet, IGF1R, B-raf, PDGFR- α , PDGFR- β , FOLH1 (PSMA), PRLR, STEAP1, STEAP2, TMPRSS2, MSLN, CA9, 유로플라킨 중 하나 이상의 저해제, 또는 상기 언급된 사이토카인 중 임의의 것을 포함하는 치료 조합물을 포함하고, 여기서, 저해제는 아파머, 안티센스 분자, 리보자임, siRNA, 펩티바디, 나노바디, 또는 항체 단편(예를 들어, Fab 단편; F(ab')₂ 단편; Fd 단편, Fv 단편; scFv; dAb 단편; 또는 다른 조작된 분자, 예컨대, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, 미니바디, 및 최소 인식 단위)이다. 또한, 본 발명의 항원-결합 분자는 항바이러스제, 항생제, 진통제, 코르티코스테로이드, 및/또는 NSAID와 조합하여 투여되고/되거나, 이들과 공동-제형화될 수 있다. 본 발명의 항원-결합 분자는 또한 방사선 치료 및/또는 종래의 화학요법을 또한 포함하는 치료 요법의 일부로서 투여될 수 있다.

[0184] 추가의 치료적 활성 구성성분(들)은, 본 발명의 항원-결합 분자의 투여 직전에, 이의 투여와 동시에, 또는 이의 투여 직후에 투여될 수 있다(본 개시내용의 목적을 위해, 이러한 투여 요법은 항원-결합 분자를 추가의 치료적 활성 구성성분"과 조합하여" 투여하는 것으로 고려된다).

[0185] 본 발명은 본 발명의 항원-결합 분자가, 본 명세서의 다른 곳에 기술된 추가의 치료적 활성 구성성분(들) 중 하나 이상과 공동-제형화된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0186] 투여 요법

[0187] 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자)의 다중 용량은 정의된 시간 경과에 걸쳐서 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은, 본 발명의 항원-결합 분자의 다중 용량을 대상체에게 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "순차적으로 투여하는"은, 항원-결합 분자의 각각의 용량을 상이한 시점에, 예를 들어, 미리 결정된 간격(예를 들어, 시간, 일, 주 또는 개월)으로 떨어진 다른 날에 대상체에게 투여하는 것을 의미한다. 본 발명은, 환자에게 항원-결합 분자의 단일 개시 용량을 투여하고, 이어서, 항원-결합 분자의 1회 이상의 2차 용량을 투여하고, 이어서, 임의로, 항원-결합 분자의 1회 이상의 3차 용량을 투여하는 것을 순차적으로 포함하는 방법을 포함한다.

[0188] 용어 "개시 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 본 발명의 항원-결합 분자의 투여의 시간적 순차를 지칭한다. 따라서, "개시 용량"은, 치료 요법을 시작할 때에 투여되는 용량("기준선 용량"으로서도 지칭됨)이고; "2차 용량"은, 개시 용량 후에 투여되는 용량이고; "3차 용량"은, 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 개시, 2차, 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 항원-결합 분자를 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 관점에서 서로 상이할 것이다. 그러나, 특정 실시형태에서, 개시, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 항원-결합 분자의 양은 치료의 과정 동안 서로 다를 것이다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시형태에서, 치료 요법을 시작할 때에 "부하 용량(loading dose)"으로서 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5회)의 용량이 투여되고, 이어서, 보다 적은 빈도로 투여되는 후속적 용량(예를 들어, "유지량(maintenance dose)")이 투여된다.

[0189] 본 발명의 예시적인 일 실시형태에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 직전 용량 후 1 내지 26(예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½, 또는 그 초과)주에 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구 "직전 용량"은, 다중 투여의 순차에서, 개입 용량(intervening dose) 없이 순차에서 바로 다음의 용량 투여 전에 환자에게 투여되는, 항원-결합 분자의 용량을 의미한다.

[0190] 본 발명의 이러한 양상에 따른 방법은, 항원-결합 분자(예를 들어, 항-TAA 이중특이적 항원-결합 분자)의 2차 및/또는 3차 용량의 임의의 수를 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 단일 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 초과)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 유사하게, 특정 실시형태에서, 단일 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 초과)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0191] 다중 2차 용량과 관련된 실시형태에서, 각각의 2차 용량은, 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 직전 용량 후 1 내지 2주에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게, 다중 3차 용량과 관련된 실시형태에서, 각각의 3차 용량은, 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의

3차 용량은 직전 용량 후 2 내지 4주에 환자에게 투여될 수 있다. 대안으로, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 따라 변할 수 있다. 투여의 빈도는, 또한, 임상 실험에 따른 개별 환자의 요구에 따라 의사에 의한 치료 과정 동안 조정될 수 있다.

[0192] **실시예**

[0193] 하기 실시예는, 관련 기술 분야의 통상의 통상의 기술자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하도록 제시되고, 하기 실시예는, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확도를 보장하기 위한 노력이 이루어져 왔지만, 몇몇의 실험 오차 및 편차는 고려되어야만 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압 부근이다.

[0194] **실시예 1: 항-CD3 항체의 생성**

[0195] 하기 절차는 항원으로서 CD3(T 세포 공동-수용체)을 특이적으로 인식한 항체를 식별하는 것을 목적으로 하였다.

[0196] 유전자 변형된 마우스를 면역화합으로써 항-CD3 항체의 풀을 유도하였다. 간략하면, 단일 재배열된 경쇄(예를 들어, V_K1-39/J 또는 V_K3-20/J)와 연관된 면역글로불린 중쇄 및 역 키메라(인간 가변, 마우스 불변)를 발현하도록 유전자 조작된 마우스를 CD3 항원 및 고-친화도 항원-특이적 항체의 다양한 레퍼토리를 발현시키기 위해서 다양한 인간 VH 재배열을 포함하는 생성된 B 세포로 면역화시켰다. 본 출원에서 기술된 특정 예시된 항체를 제조할 방식으로 제조하였고, 이것은 V_K1-39JK5의 동일한 경쇄 서열(서열번호 162에 제시된 LCVR)을 발현하며, 제조할 방식으로 제조된 다른 항체는 중쇄 아암(예를 들어, 종양 표적 아암) 중 하나의 동족 경쇄를 발현한다.

[0197] 생성된 항체를 시험관내 결합 검정법으로 인간 및 시노물거스 원숭이 CD3 항원에 대한 친화도에 대해서 시험하였고, 예를 들어, 하나의 CD3 항체: 표기된 CD3-VH-P(서열번호 154에 제시된 HCVR)가, 각각 주카트 세포 및 시노물거스 T 세포의 FACS 적정으로 시험되는 경우, 다른 것 중에서, 1 내지 40nM의 EC₅₀ 친화도(+++)로 인간 및 cyno CD3 둘 모두에 결합하는 것을 발견하였다. 예를 들어, 하기 본 명세서 실시예 4에 요약된 FAC 결합 실험을 참고하기 바란다.

[0198] 그 다음 CD3-VH-P의 생식계열 아미노산 잔기를 식별하였고, "CD3-VH-G"라 표기된 항체를 생식계열 프레임 만을 함유하도록 조작하였다. 다른 항체 유도체는 널리 공지된 분자 클로닝 기술에 의해서 생식계열 서열과 CD3-VH-P 서열 간의 차이를 기반으로 단계식 방식으로 아미노산 잔기를 대체하도록 조작되었다. 각각의 항체 유도체는 "CD3-VH-G" 번호 명칭이 제공된다. 표 1 및 도 1을 참고하기 바란다.

[0199] 표 1에 나타난 명칭 및 설명을 갖는 조작된 항-CD3 항체로부터 유래된 제1 결합 아암, 및 항-TAA 항체로부터 유래된 제2 결합 아암을 포함하는, 이중특이적 항체를 제조하였고, FACS 검정법(실시예 4에 기술된 바와 같음)으로 CD3-보유 세포에 대한 1가 친화도에 대해서 시험하였다. 이들 이중특이적 항체의 1가 결합 친화도 결과를 표 1의 우측 2개의 칼럼에 나타낸다. 구체적인 실시예에서, 명칭 "CD3-VH-G", "CD3-VH-G5", 및 "CD3-VH-G20"을 갖는 TAA-결합 아암 및 CD3-결합 아암을 갖는 이중특이적 항체 각각은 각각 2.7E-08, 검출 가능하지 않은 결합, 및 5.5E-07의 EC₅₀으로 주카트 세포에 결합하였다.

표 1

각각의 조작된 항체에 대한 생식계열 서열 및 상응하는 FACS 결합 친화도를
기반으로 한 CDR에 대한 돌연변이

항체 CD3-VH 명칭	항체 CD3-VH-G*와 비교한 돌연변이의 설명	주카드	cyno T 세포
CD3-VH-G	생식계열 (GL) 프레임워크 영역 (FR) 단독; CD3-VHP CDR	(+ + +)	(+ + +)
CD3-VH-G2	모두 GL (FR 및 CDR).	(-)	(-)
CD3-VH-G3	모두 GL (FR 및 CDR). A33S 뒤에 추가.	(-)	(-)
CD3-VH-G4	모두 GL (FR 및 CDR). Y105K 뒤에 추가	(-)	(-)
CD3-VH-G5	모두 GL (FR 및 CDR). A33S 및 Y105K 뒤에 추가.	(-)	(-)
CD3-VH-G8	생식계열 프레임워크. K58I 뒤에 추가	(+ + +)	(+)
CD3-VH-G9	생식계열 프레임워크. Y99D 뒤에 추가	(+)	(-)
CD3-VH-G10	생식계열 프레임워크. H108Y 뒤에 추가	(+)	(-)
CD3-VH-G11	생식계열 프레임워크. L111M 뒤에 추가	(+ + +)	(+)
CD3-VH-G12	생식계열 프레임워크. K58I, Y99D 뒤에 추가	(+ +)	(+/-)
CD3-VH-G13	생식계열 프레임워크. K58I, H108Y 뒤에 추가	(+ +)	(+)
CD3-VH-G14	생식계열 프레임워크. K58I, L111M 뒤에 추가	(+ + +)	(+ +)
CD3-VH-G15	생식계열 프레임워크. Y99D, H108Y 뒤에 추가	(+)	(-)
CD3-VH-G16	생식계열 프레임워크. Y99D, L111M 뒤에 추가	(+ +)	(+/-)
CD3-VH-G17	생식계열 프레임워크. H108Y, L111M 뒤에 추가	(+/-)	(+/-)
CD3-VH-G18	생식계열 프레임워크. K58I, Y99D, H108Y	(+/-)	(-)
CD3-VH-G19	생식계열 프레임워크. K58I, Y99D, L111M 뒤에 추가	(+/-)	(-)
CD3-VH-G20	생식계열 프레임워크. K58I, H108Y, L111M 뒤에 추가	(+/-)	(+/-)
CD3-VH-G21	생식계열 프레임워크. Y99D, H108Y, L111M 뒤에 추가	(+/-)	(-)

* 서열 번호는 7221G(CD3-VH-G) 성숙 단백질을 기반으로 함

[0200]

[0201]

CD3-VH-G 및 일부 다른 조작된 항체는 FACS 검정법에서 인지되는 바와 같이 이의 결합 친화도를 보유하였지만, 몇몇 항-CD3 항체는 약한 친화도 (+/-) 내지 측정 가능하지 않은 친화도로 시험관내에서 인간 또는 cyno CD3에 결합하였다. 그 다음, 결합 친화도, 결합 동역학, 및 독성 및 약동학적(PK) 프로파일을 설명하는 다른 생물학적 특성을 본 실시예의 방법에 따라서 생성된 예시적인 항-CD3 항체를 포함하는 이중특이적 항체에 대해서 조사하였고, 하기에 제시된 실시예에서 상세하게 설명한다.

[0202]

실시예 2: 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역(CDR의 아미노산 및 핵산 서열)

[0203]

아미노산 및 핵산 서열을 각각의 항체 중쇄 서열에 대해서 결정하였다. 생식계열 서열IGHV3-9*01/D5-12*01/J6*02(서열번호 181)의 유도체로서의 각각의 항체 중쇄를 일관된 명명법을 위해서 "G" 번호 명칭으로 배정하였다. 표 2는 본 발명의 조작된 항-CD3 항체의 중쇄 가변 영역 및 CDR의 아미노산 서열 식별자를 나타낸다. 상응하는 핵산 서열 식별자를 표 3에 나타낸다. 각각의 재조합 항체를 작제하기 위한 경쇄 가변 영역 및 CDR의 아미노산 및 핵산 서열 식별자를 또한 각각 하기 표 표 4 및 표 5에서 식별한다.

표 2

중쇄 아미노산 서열 식별자

항체 CD3-VH 명칭	서열번호			
	HCVR	CDR1	CDR2	CDR3
CD3-VH-G	2	4	6	8
CD3-VH-G2	10	12	14	16
CD3-VH-G3	18	20	22	24
CD3-VH-G4	26	28	30	32
CD3-VH-G5	34	36	38	40
CD3-VH-G8	42	44	46	48
CD3-VH-G9	50	52	54	56
CD3-VH-G10	58	60	62	64
CD3-VH-G11	66	68	70	72
CD3-VH-G12	74	76	78	80
CD3-VH-G13	82	84	86	88
CD3-VH-G14	90	92	94	96
CD3-VH-G15	98	100	102	104
CD3-VH-G16	106	108	110	112
CD3-VH-G17	114	116	118	120
CD3-VH-G18	122	124	126	128
CD3-VH-G19	130	132	134	136
CD3-VH-G20	138	140	142	144
CD3-VH-G21	146	148	150	152
CD3-VH-P	154	156	158	160

[0204]

표 3

중쇄 렉산 서열 식별자

항체 CD3-VH 명칭	서열번호			
	HCVR	CDR1	CDR2	CDR3
CD3-VH-G	1	3	5	7
CD3-VH-G2	9	11	13	15
CD3-VH-G3	17	19	21	23
CD3-VH-G4	25	27	29	31
CD3-VH-G5	33	35	37	39
CD3-VH-G8	41	43	45	47
CD3-VH-G9	49	51	53	55
CD3-VH-G10	57	59	61	63
CD3-VH-G11	65	67	69	71
CD3-VH-G12	73	75	77	79
CD3-VH-G13	81	83	85	87
CD3-VH-G14	89	91	93	95
CD3-VH-G15	97	99	101	103
CD3-VH-G16	105	107	109	111
CD3-VH-G17	113	115	117	119
CD3-VH-G18	121	123	125	127
CD3-VH-G19	129	131	133	135
CD3-VH-G20	137	139	141	143
CD3-VH-G21	145	147	149	151
CD3-VH-P	153	155	157	159

[0205]

표 4

경쇄 아미노산 서열 식별자

항체 ULC 명칭	서열번호			
	LCVR	CDR1	CDR2	CDR3
Vk1-39JK5	162	164	166	168

[0206]

표 5

경쇄 핵산 서열 식별자

항체 ULC 명칭	서열번호			
	LCVR	CDR1	CDR2	CDR3
Vk1-39JK5	161	163	165	167

[0207]

[0208] "CD3-L2K"라 지정된 대조군 1 항체를 공지된 항-CD3 항체(즉, 국제 특허 공개 제W02004/106380호에 제시된 바와 같은 항-CD3 항체 "L2K")를 기반으로 작제하였다.

[0209] 하기 본 명세서에서 실시예에서 지칭되는, 아이소타입 대조군 항체는 무관련 항원, 즉 Fe1D1 항원과 상호작용하는 아이소타입 매칭된(변형된 IgG4) 항체이다.

[0210] 실시예 3: CD3 및 종양-연관된 항원(TAA)에 결합하는 ULC 이중특이적 항체의 생성

[0211] 항-CD3-특이적 결합 도메인 및 항-TAA-특이적 결합 도메인, 예컨대 PSMA, EGFRvIII, MUC16, 또는 STEAP2를 포함하는 이중특이적 항체를, 본 명세서에 기술된 항-CD3 항체로부터의 중쇄, 항-TAA 항체로부터의 중쇄 및 공통 경쇄 또는 만능 경쇄(ULC)를 사용하여, 표준 분자 생물학 방법을 사용하여 작제하였다. 본 발명의 이중특이적 항체를 작제하는 데 사용된 항-TAA 항체를 유전자 변형된 마우스를 면역화시킴으로써 수득하였다.

[0212] 본 실시예에 따라서 제조된 다양한 이중특이적 항체의 항원-결합 도메인의 구성성분 부분의 요약은 하기 표 6, 7 및 8에 제시한다. 2014년 8월 28일자로 공개된 미국 특허 출원 공개 제US20140243504A1호에 제시된 바와 같은 변형된(키메라) IgG4 Fc 도메인을 갖는 모든 이중특이적 항체를 제조하였다. 예시적인 EGFRvIIIxCD3 이중특이적 항체는 본 명세서에 논의된 항-CD3 항체 중 임의의 것의 가변 영역 또는 CDR과 조합하여, 전문이 참고로 본 명세서에 포함된 미국 특허 출원 공개 제US20150259423호에 논의된 EGFRvIII 항체 중 임의의 것의 중쇄 및 경쇄 가변 영역(또는 CDR) 중 임의의 것을 사용하여 제조될 수 있다.

표 6

PSMAxCD3 이종특이적 항체의 작제

이종특이적 항체 식별자	항-PSMA 항원-결합도메인	항-CD3 항원-결합도메인	공통 경쇄 가변 영역
	중쇄 가변 영역	중쇄 가변 영역	
BSPSMA/CD3-003	PSMA-VH-B	CD3-VH-G	Vk1-39JK5
BSPSMA/CD3-200		CD3-VH-G2	
BSPSMA/CD3-300		CD3-VH-G3	
BSPSMA/CD3-400		CD3-VH-G4	
BSPSMA/CD3-004		CD3-VH-G5	
BSPSMA/CD3-800		CD3-VH-G8	
BSPSMA/CD3-900		CD3-VH-G9	
BSPSMA/CD3-1000		CD3-VH-G10	
BSPSMA/CD3-1100		CD3-VH-G11	
BSPSMA/CD3-1200		CD3-VH-G12	
BSPSMA/CD3-1300		CD3-VH-G13	
BSPSMA/CD3-1400		CD3-VH-G14	
BSPSMA/CD3-1500		CD3-VH-G15	
BSPSMA/CD3-1600		CD3-VH-G16	
BSPSMA/CD3-1700		CD3-VH-G17	
BSPSMA/CD3-1800		CD3-VH-G18	
BSPSMA/CD3-1900		CD3-VH-G19	
BSPSMA/CD3-005		CD3-VH-G20	
BSPSMA/CD3-2100		CD3-VH-G21	

[0213]

표 7

EGFRvIII xCD3 이종특이적 항체의 작제

이종특이적 항체 식별자	항-EGFRvIII 항원-결합도메인	항-CD3 항원-결합도메인	공통 경쇄 가변 영역
	중쇄 가변 영역	중쇄 가변 영역	
BSV3/CD3-001	EGFRvIII-VH-A	CD3-VH-G	EGFRvIII-VL-A
BSV3/CD3-002		CD3-VH-G5	
BSV3/CD3-003		CD3-VH-G9	
BSV3/CD3-004		CD3-VH-G10	

[0214]

표 8

MUC16xCD3 이종특이적 항체의 작제

이종특이적 항체 식별자	항-MUC16 항원-결합도메인	항-CD3 항원-결합도메인	공통 경쇄 가변 영역
	중쇄 가변 영역	중쇄 가변 영역	
BSMUC16/CD3-001	MUC16-VH-A	CD3-VH-G	MUC16-VL-A
BSMUC16/CD3-002		CD3-VH-G5	
BSMUC16/CD3-003		CD3-VH-G9	
BSMUC16/CD3-004		CD3-VH-G10	
BSMUC16/CD3-005		CD3-VH-G20	

[0215]

표 9

STEAP2xCD3 이중특이적 항체의 작제

이중특이적 항체 식별자	항-STEAP2	항-CD3	공통 경쇄 가변 영역
	항원-결합도메인 중쇄 가변 영역	항원-결합도메인 중쇄 가변 영역	
BSSTEAP2/CD3-001	STEAP2-VH-A	CD3-VH-G	STEAP2-VL-A
BSSTEAP2/CD3-002		CD3-VH-G5	
BSSTEAP2/CD3-003		CD3-VH-G20	

[0216]

[0217] 예시적인 이중특이적 항체 각각을 본 명세서 하기에 기술된 바와 같은 다양한 생물검정법으로 시험하였다.

[0218] 실시예 4: FACS 분석에 의해서 측정된 바와 같은 예시적인 이중특이적 항체의 결합 친화도

[0219] 본 실시예에서, FACS를 통해서 인간 CD3-발현 세포주 및 시노물거스 CD3-발현 세포주에 결합하는 CD3xTAA 이중 특이적 항체의 능력을 결정하였다. 추가로, 표적-특이적(TAA-특이적) 세포주에 결합하는 이들 이중특이적 항체의 능력을 또한 확인하였다. 상기에 기술된 바와 같이, 본 발명의 다양한 이중특이적 항체는 항-CD3 결합 아암의 패널 중 하나(상기 본 명세서 실시예 1 및 2 참고)와 쌍을 이룬 단일 TAA-특이적 결합 아암(PSMA, EGFRvIII, MUC16, 또는 STEAP2; 실시예 3, 표 6, 7 및 8 참고) 및 공통 경쇄를 사용하였다. 실시예 5에 또한 나타낸 바와 같이, CD3xTAA 이중특이적 항체는 표면 플라즈몬 공명을 통해서 인간 가용성 이중이량체 CD3 ε / δ .mFc 단백질에 넓은 친화도를 나타내었다.

[0220] 간략하면, 2x10⁵ 개의 세포/웰의 인간 CD3-발현 주카트, 시노물거스 T 또는 TAA-특이적 발현 세포를 이중특이적 항체의 연속 희석물과 함께 30분 동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 세포를 세척하고, 염소 F(ab')₂ 항-인간 Fc γ PE 표지된 2차(잭슨 이뮤노랩스(Jackson Immunolabs))를 추가로 30분 동안 세포에 첨가하였다. 다음으로, 세포를 세척하고, 차가운 PBS + 1% BSA 중에 재현탁시키고, BD FACS 칸토(Canto) II 상에서 유세포 분석법을 통해서 분석하였다.

[0221] FACS 분석을 위해서, 세포를 단일 사건 선택을 위해서 전방 산란 높이 대 전방 산란 면적에 의해서, 그 다음 측면 산란 및 전방 산란에 의해서 게이팅하였다. 세포 결합 적정에 대한 EC₅₀을 RISM(상표명) 소프트웨어(그래프패드 소프트웨어, 인크.(GraphPad Software, Inc), 미국 캘리포니아주 라호야 소재)를 사용하여 결정하였다. 값을 4-파라미터 비-선형 회귀 분석법을 사용하여 계산하였다.

[0222] [표 10a]

CD3 및 PSMA-특이적 세포주에 대한 FACS 결합

이중특이적 항체 식별자	항-CD3-결합 아암	주카트	Cyno T-세포	B16F10.9/PSMA
		EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]
BSPSMA/CD3-003	CD3-VH-G	1.65E-08	1.42E-08	2.26E-09
BSPSMA/CD3-200	CD3-VH-G2	NB	NB	1.88E-09
BSPSMA/CD3-300	CD3-VH-G3	NB	NB	1.90E-09
BSPSMA/CD3-400	CD3-VH-G4	NB	NB	1.72E-09
BSPSMA/CD3-004	CD3-VH-G5	매우 약함	NB	1.31E-09
BSPSMA/CD3-800	CD3-VH-G8	1.93E-08	1.96E-08	1.31E-09
BSPSMA/CD3-900	CD3-VH-G9	2.74E-07	NB	1.43E-09
BSPSMA/CD3-1000	CD3-VH-G10	2.77E-07	NB	1.19E-09
BSPSMA/CD3-1100	CD3-VH-G11	1.83E-08	8.90E-07	1.03E-09
BSPSMA/CD3-1200	CD3-VH-G12	4.72E-08	NB	1.16E-09
BSPSMA/CD3-1300	CD3-VH-G13	1.02E-07	2.17E-06	1.25E-09
BSPSMA/CD3-1400	CD3-VH-G14	3.19E-08	1.70E-07	1.30E-09
BSPSMA/CD3-1500	CD3-VH-G15	9.30E-08	NB	1.21E-09
BSPSMA/CD3-1600	CD3-VH-G16	5.68E-08	NB	1.03E-09
BSPSMA/CD3-1700	CD3-VH-G17	2.00E-07	3.35E-06	1.34E-09
BSPSMA/CD3-1800	CD3-VH-G18	1.26E-07	NB	2.16E-09
BSPSMA/CD3-1900	CD3-VH-G19	6.07E-08	NB	1.35E-09
BSPSMA/CD3-005	CD3-VH-G20	2.10E-07	6.14E-06	2.09E-09
BSPSMA/CD3-2100	CD3-VH-G21	1.06E-07	NB	1.14E-09

[0223]

[0224] [표 10b]

CD3 및 EGFRvIII-특이적 세포주에 대한 FACS 결합

이중특이적 항체 식별자	항-CD3 결합 아암	Jurkat	Cyno T- 세포	U87/ EGFRvIII
		EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]
BSV3/CD3-001	CD3-VH-G	1.46E-09	NT	2.40E-09
BSV3/CD3-002	CD3-VH-G5	매우 약함	NT	5.60E-09

[0225]

[0226] [표 10c]

CD3 및 MUC16-특이적 세포주에 대한 FACS 결합

이중특이적 항체 식별자	항-CD3 결합 아암	주카트	Cyno T-세포	OVCAR3 (MUC16+)
		EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]	EC ₅₀ [M]
BSMUC16/CD3-001	CD3-VH-G	3.21E-09	NT	1.20E-09
BSMUC16/CD3-002	CD3-VH-G5	매우 약함	NT	2.69E-09

[0227]

[0228]

표 10a에 나타난 바와 같이, 각각의 CD3xPSMA 이중특이적 항체의 CD3 결합 아암은 인간 CD3 발현 주카트 세포에 대해서 다양한 세포 결합 친화도(15 내지 300nM EC₅₀ 범위)를 나타내었다. 중요하게는, 표면 플라즈몬 공명(하기 표 11 참고)을 통해서 인간 CD3 이중이량체 단백질에 대해서 약한 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 나타낸 CD3 아암은 또한 주카트 세포(즉, CD3-VH-G2, CD3-VH-G3, CD3-VH-G5) 상에서 약한 결합 내지 관찰 가능하지 않은 결합과 상관관계가 있었다. FACS 검정법 또는 동등한 검정법에서 비-검출 가능한 결합 또는 검출 가능하지 않은 결합은 항체와 이의 표적 항원 간의 친화도가 검정법의 검출 한계치를 초과한다는 의미이다(예를 들어 1μM 초과). 몇몇 CD3-결합 아암은 또한 시노몰거스 T-세포에 대해서 교차 반응성을 나타내었다. 모든 시험된 이중 특이적 항체는 각각의 PSMA, EGFRvIII 및 MUC16-발현 세포주에 대해서 유사한 세포 결합을 나타내었는데, 이는 개별 CD3 아암을 갖는 이중특이적 쌍이 TAA-특이적 결합에 영향을 주거나 이를 감소시키지 않았다는 것을 확인 해 준다(TAA-특이적 결합은 시험된 모든 실시예에서 5.6nM 이하(높은 친화도)였다).

[0229] 인간 CD3에 대해서 약한 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 나타내고, 또한 시노물거스 CD3에 대해서 약한 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 나타내는 항체는 본 발명에 따라서 결합활성-유도된 이중특이적 쌍에 이로온 것으로 간주되며, 이것을 시험관내 검정법 및 생체내 검정법으로 세포독성에 대해서 추가로 시험하였다.

[0230] 실시예 5: 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법에 의해서 측정된 바와 같은 예시적인 항체의 결합 친화도

[0231] 가용성 이중이량체 hCD3 ε / δ .mFc 단백질(hCD3 ε =유니프로트KB/스위스-프로트: P07766.2; 서열번호 169; hCD3 δ = 유니프로트KB/스위스-프로트: P04234.1, 서열번호 170)에 대한 항-TAA x 항-CD3 이중특이적 항체의 결합 친화도 및 속도 상수를 37°C에서, 항원-포획 포맷(표 11) 또는 항체-포획 포맷(데이터 나타내지 않음) 중 하나를 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해서 결정하였다. 본 실시예에서, BSPSMA/CD3 이중특이적 항체를 사용하였는데, 그 이유는 이 쌍이 CD3 결합 아암에 대한 항체의 더 넓은 패널의 사용을 나타내기 때문이었다. 시에라 센서즈(Sierra Sensors) MASS-1 장비 상에서 측정을 수행하였다.

[0232] 항원-포획 포맷에서, MASS-1 고-밀도 아민 센서 표면을 염소 항-마우스 IgG2a 다클론성 항체(서던 바이오테크(Southern Biotech))로 유도체화시켰다. 가용성 이중이량체 CD3 단백질을 포획하였고, 각각의 항체를 포획된 항원 상에 주사하였다.

[0233] 속도론적 회합(k_a) 및 해리(k_d) 속도 상수를 MASS-1 분석기 R2 곡선 피팅 소프트웨어를 사용하여 1:1 결합 모델에 대해서 데이터를 처리 및 피팅함으로써 결정하였다. 결합 해리 평형 상수(K_D) 및 해리 반감기($t_{1/2}$)를 속도론적 속도 상수로부터 $K_D (M) = k_d / k_a$; 및 $t_{1/2}(\text{분}) = (\ln 2 / (60 * k_d))$ 로서 계산하였다.

표 11

가용성 인간 CD3 에 대한 항-CD3 이중특이적 항체의 친화도

이중특이적 항체 식별자	37°C 에서의 결합 /항원-포획 포맷				
	상응하는 항-CD3 항원-결합 HCVR 식별자	$k_a (M s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	$K_D (M)$	$T_{1/2}(\text{분})$
BSPSMA/CD3-003	CD3-VH-G	1.32E+05	7.62E-04	5.78E-09	15.2
BSPSMA/CD3-200	CD3-VH-G2	NB	NB	NB	NB
BSPSMA/CD3-300	CD3-VH-G3	NB	NB	NB	NB
BSPSMA/CD3-400	CD3-VH-G4	NB	NB	NB	NB
BSPSMA/CD3-004	CD3-VH-G5	NB	NB	NB	NB
BSPSMA/CD3-800	CD3-VH-G8	5.95E+04	1.15E-03	1.94E-08	10.0
BSPSMA/CD3-900	CD3-VH-G9	4.38E+04	4.95E-03	1.13E-07	2.3
BSPSMA/CD3-1000	CD3-VH-G10	3.44E+04	6.37E-03	1.85E-07	1.8
BSPSMA/CD3-1100	CD3-VH-G11	9.21E+04	1.02E-03	1.11E-08	11.3
BSPSMA/CD3-1200	CD3-VH-G12	3.85E+04	2.47E-03	6.42E-08	4.7
BSPSMA/CD3-1300	CD3-VH-G13	2.03E+04	2.48E-03	1.22E-07	4.7
BSPSMA/CD3-1400	CD3-VH-G14	6.21E+04	3.31E-03	5.33E-08	3.5
BSPSMA/CD3-1500	CD3-VH-G15	7.36E+04	6.11E-03	8.29E-08	1.9
BSPSMA/CD3-1600	CD3-VH-G16	6.43E+04	2.43E-03	3.78E-08	4.7
BSPSMA/CD3-1700	CD3-VH-G17	4.70E+04	3.07E-03	6.52E-08	3.8
BSPSMA/CD3-1800	CD3-VH-G18	NB	NB	NB	NB
BSPSMA/CD3-1900	CD3-VH-G19	4.43E+04	5.09E-03	1.15E-07	2.3
BSPSMA/CD3-005	CD3-VH-G20	1.73E+04	5.77E-03	3.34E-07	2.0
BSPSMA/CD3-2100	CD3-VH-G21	3.02E+04	2.34E-03	7.75E-08	4.9
대조군 1	CD3-L2K	3.68E+05	2.66E-03	7.22E-09	4.3

NB: 결합 검출되지 않음

[0234]

[0235] 표 11에 나타낸 바와 같이, 유래된 항-CD3x항-PSMA 이중특이적 항체 모두는 표면 플라즈몬 공명 결합 검정법에 서 가용성 CD3에 대해서 매우 약한 결합을 유지하였고, 예를 들어, 11nM 초과 내지 334nM 이하의 K_D 값을 가졌는데, 이는 생식계열 프레임인 CD3-VH-G로부터 유래된 이중특이적 항-CD3 아암의 것보다 더 약하다.

- [0236] 몇몇 이중특이적 항체는 50nM 초과와 K_D 값을 나타내었고, 일부는 100nM 초과(1×10^{-7} 초과)의 K_D 값(즉, BSPSMA/CD3-900, BSPSMA/CD3-1000, BSPSMA/CD3-1900), 300nM 초과(3×10^{-7} 초과)의 K_D 값(즉, BSPSMA/CD3-005)이 있었고, 심지어는 검정법의 검출 한계치를 초과(500nM 초과; 5×10^{-7} 초과)하였고, 즉, 가용성 인간 CD3(즉, BSPSMA/CD3-200, BSPSMA/CD3-300, BSPSMA/CD3-400, BSPSMA/CD3-004 및 BSPSMA/CD3-1800)에 대해서 검출 가능하지 않은 결합을 나타내었다.
- [0237] **실시예 6: 시험관내에서 측정되는 바와 같은 본 발명의 이중특이적 항체가 나타내는 T 세포 활성화 및 종양-특이적 세포독성**
- [0238] 본 실시예에서, CD3-기반 이중특이적 항체의 존재 하에서 PSMA, EGFRvIII 또는 MUC16-발현 TAA 표적 세포의 특이적 사멸을 유세포 분석법을 통해서 모니터링하였다. 이미 보고된 바와 같이, 이중특이적 항체는 CD3 단백질 및 CD3-발현 세포주에 대해서 일정 범위의 친화도를 나타내었다(즉, 약한 결합, 중간 결합 및 강한 결합). 이중특이적 항체의 이러한 동일한 패턴을 표적-발현 세포에 대해서 사멸을 재-지향시키기 위해서 미경험 인간 T-세포를 유도하는 능력에 대해서 시험하였다.
- [0239] 간략하면, PSMA-발현(C4-2, 22Rv1 및 TRAMPC2_PSMA), EGFRvIII-발현(U87/EGFRvIII) 또는 MUC16-발현(OVCAR3) 세포주를 형광 추적 염료 바이올렛 셀 트랙커(Violet Cell Tracker) $1 \mu\text{M}$ 로 표지하였다. 표지 후, 세포를 밤새 37°C 에서 플레이트하였다. 별개로, RPMI 배지가 보충된 인간 PBMC를 1×10^6 개 세포/ mL 로 플레이트하고, 접착성 대식세포, 수지상 세포 및 일부 단핵구를 고갈시킴으로써 림프구를 풍부하게 하기 위해서 37°C 에서 밤새 인큐베이션시켰다. 다음 날, 표적 세포를 접착성 세포-고갈된 미경험 BM(효과기/표적 세포 4:1 비) 및 관련 이중특이적 항체 또는 아이소타입 대조군(농도 범위: 66.7nM 내지 0.25pM)의 연속 희석물과 함께 48시간 동안 37°C 에서 공동-인큐베이션시켰다. 무-효소 해리 완충액을 사용하여 세포를 세포 배양 플레이트로부터 제거하고, FACS에 의해서 분석하였다.
- [0240] FACS 분석을 위해서, 세포를 데드/라이브 파 레드 셀 트랙커(dead/live far red cell tracker)(인비트로젠(Invitrogen))를 사용하여 염색하였다. FACS 분석 직전에 5×10^5 개의 카운팅 비드를 각각의 웰에 첨가하였다. 각각의 샘플에 대해서 1×10^4 개의 비드를 수집하였다. 사멸의 특이성을 평가하기 위해서, 세포를 살아있는 자색 표지된 집단 상에 게이트하였다. 살아있는 집단의 백분율을 기록하고, 정규화된 생존의 계산을 위해서 사용하였다.
- [0241] 세포를 CD2 및 CD69에 대해서 직접 접합된 항체와 함께 인큐베이션시키고, 총 T 세포(CD2+)로부터의 활성화된(CD69+) T 세포의 백분율을 보고함으로써 T 세포 활성화도를 평가하였다.
- [0242] 표 12a 내지 12c의 결과가 나타내는 바와 같이, TAA-발현 세포의 고갈이 항-PSMA, EGFRvIII 또는 MUC16xCD3 이중특이체에서 관찰되었다. 시험된 이중특이적 항체 대부분은 인간 T 세포를 활성화 및 재지향시켜서 피코몰 범위의 EC_{50}s 로 표적 세포를 고갈시켰다. 추가로, 관찰된 표적-세포 용해(고갈)는 피코몰(pM) EC_{50}s 로, CD2+ T 세포 상에서의 CD69 세포의 상향-조절과 연관되었다.
- [0243] 중요하게는, 본 실시예의 결과는 CD3 단백질 또는 CD3-발현 세포에 대해서 약한 결합 내지 관찰 가능하지 않은 결합을 나타내는 CD3 결합 아암을 사용한 이중특이체(즉, CD3-VH-G5)는 T-세포를 활성화시키는 능력을 여전히 보유하고, 종양 항원-발현 세포의 강력한 세포독성을 나타내었다는 것을 예증한다.

[0244] [표 12a]

선택된 PSMAxCD3 이중특이적 항체의 세포독성 및 T-세포 활성화 특성

이중특이적 항체 식별자	항-CD3 결합 아암	C4-2 세포 고갈 EC ₅₀ [M]	22RV1 세포 고갈 EC ₅₀ [M]	TrampC2.PSMA 세포 고갈 EC ₅₀ [M]	T 세포 활성화 EC ₅₀ [M]
BSPSMA/CD3-003	CD3-VH-G	1.03E-11	NT	6.43E-12	1.23E-12
BSPSMA/CD3-200	CD3-VH-G2	NT	활성도 없음	NT	활성 없음
BSPSMA/CD3-300	CD3-VH-G3	NT	매우 약함	NT	1.85E-11
BSPSMA/CD3-400	CD3-VH-G4	NT	매우 약함	NT	매우 약함
BSPSMA/CD3-004	CD3-VH-G5	2.15E-11	6.31E-12	1.15E-11	1.34E-11
BSPSMA/CD3-800	CD3-VH-G8	NT	NT	9.27E-12	1.76E-12
BSPSMA/CD3-900	CD3-VH-G9	NT	NT	3.50E-12	1.12E-12
BSPSMA/CD3-1000	CD3-VH-G10	NT	NT	5.97E-12	1.28E-12
BSPSMA/CD3-1100	CD3-VH-G11	NT	NT	3.86E-12	1.11E-12
BSPSMA/CD3-1300	CD3-VH-G13	8.74E-12	NT	NT	2.31E-12
BSPSMA/CD3-1700	CD3-VH-G17	7.37E-12	2.07E-12	NT	3.89E-12
BSPSMA/CD3-005	CD3-VH-G20	1.39E-11	8.32E-12	NT	6.11E-12

NT= 시험하지 않음

[0245]

[0246] [표 12b]

선택된 EGFRvIIIxCD3 이중특이적 항체의 세포독성 및 T-세포 활성화 특성

이중특이적 항체 식별자	항-CD3 결합 아암	U87_EGFRvIII 세포 고갈 EC ₅₀ [M]	T 세포 활성화 EC ₅₀ [M]
BSV3/CD3-001	CD3-VH-G	3.64E-10	3.33E-11
BSV3/CD3-002	CD3-VH-G5	1.30E-09	1.13E-10

[0247]

[0248] [표 12c]

선택된 MUC16xCD3 이중특이적 항체의 세포독성 및 T-세포 활성화 특성

이중특이적 항체 식별자	항-CD3 결합 아암	OVCAR3 세포 고갈 EC ₅₀ [M]	T 세포 활성화 EC ₅₀ [M]
BSV3/CD3-001	CD3-VH-G	2.24E-11	5.88E-12
BSV3/CD3-002	CD3-VH-G5	3.06E-11	1.01E-11

[0249]

[0250] 실시예 7: 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체는 생체내에서 강력한 항-종양 효능을 나타낸다.

[0251] 인간 CD3 및 시노몰거스 CD3에 대해서 약한 결합 친화도를 갖거나 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖는 것으로 식별된 예시적인 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체의 생체내 효능을 결정하기 위해서, 인간 전립선암 이종이식편을 보유하는 면역손상 마우스에서 연구를 수행하였다. 인간 PSMA를 발현하도록 조작된 마우스 전립선암 이종이식편을 보유하는 면역적격 마우스에서 추가 시험을 또한 수행하였다.

[0252] 인간 종양 이종이식편 모델에서 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체의 효능

[0253] 인간 종양 이종이식편 연구에서 항-PSMA/항-CD3 이중특이체의 생체내 효능을 평가하기 위해서, NOD scid 감마(NSG) 마우스(잭슨 래보러토리즈(Jackson Laboratories), 미국 메인주 바 하버 소재)에게 PSMA를 내생적으로 발

현하는 22Rv1 또는 C4-2 인간 전립선 종양 세포와 함께 인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC)를 공동-주입하였다.

[0254] 간략히 요약하면, 4×10^6 개의 22Rv1 또는 5×10^6 개의 C4-2 세포(앤디 앤더슨(MD Anderson), 미국 텍사스 주 소재) 세포를 매트릭셀 매트릭스(비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))의 50:50 믹스 중의 1×10^6 개의 인간 PBMC(리치바이오, 엘엘씨.(ReachBio, LLC.) 미국 위싱턴주 시애틀 소재)와 함께 수컷 NSG 마우스의 우측 옆구리에 s.c.로 공동-주입하였다. C4-2 연구에서, 마우스를 종양 이식 후 0, 4, 및 7일에 0.1mg/kg BSPSMA/CD3-003 또는 BSPSMA/CD3-005로 i.p.로 치료하였다.

[0255] 추가 이중 모델에서, 항-PSMA/항-CD3 이중특이체를 인간 조혈 CD34+ 줄기 세포가 이식된 마우스에서 시험하였다. 간략하면, 신생 SIRP α BALB/c-Rag2- IL2r γ - (BRG) 새끼에 hCD34+ 태아간 세포를 이식하였다. 이어서, 3 내지 6개월 후 hCD34-이식된 SIRP α BRG 마우스에게 C4-2 세포(5×10^6 s.c. 매트릭셀 중에서)를 주입하였다. 8일 후, 마우스를 10 μ g의 BSPSMA/CD3-004 또는 아이소타입 대조군 항체로 치료하였고, 그 다음 연구 전체에서 2x/주로 치료하였다.

[0256] 모든 연구에서, 캘리퍼를 사용하여 2x/주에 종양 크기를 측정하였고, 부피 = (길이 x 폭²)/2로서 종양 부피를 계산하였다.

[0257] 표 13에서의 결과가 나타내는 바와 같이, 상기에 기술된 이중 모델로 시험된 이중특이적 항체는 아이소타입 대조군으로의 치료와 비교할 때 모두 종양 성장 억제에서 효과적이었다.

표 13

이중 마우스 모델에 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체를 투여하는 것에 의한 종양 성장의 억제

이중 모델: 종양 성장의 억제				
종양 모델 / 마우스 균주	N # 마우스 / 치료군	이중특이적 항체 식별자	용량	최종 종양 부피 (mm ³) 평균 $\pm$ SD
C4-2 / NSG	5	BSPSMA/CD3-003	0.1 mg/kg 0,4 및 7 일	0 $\pm$ 0
	5	BSPSMA/CD3-005		0 $\pm$ 0
	5	아이소타입 대조군		960 $\pm$ 660
C4-2 / SIRP α Balb/ hCD34+ HSC 이식된 c-Rag2- IL2r γ - BRG	5	BSPSMA/CD3-004	1.0 μ g/마우스 2x/주	70 $\pm$ 60
	5	아이소타입 대조군		260 $\pm$ 180

[0258]

[0259] 면역-적격 종양 모델에서 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체의 효능

[0260] 추가로, 항-PSMA/항-CD3 이중특이체를 면역-적격 모델로 항-종양 활성도에 대해서 평가하였다(2014년 11월 24일자로 출원된 미국 가출원 제62/083,653호). CD3의 3개의쇄(δ γ ϵ)에 대해서 인간화된 마우스를 또한 PSMA에 대해서 인간화시키고, 이것에 인간 PSMA로 감염된 변이체 무린 전립선암 세포주 TRAMP-C2를 주입하였다.

[0261] 연구 시작 전에, 종양형성 세포주 변이체 TRAMP-C2_hPSMAv#1을 생성하였다. 간략하면, 7.5×10^6 개의 TRAMP-C2_hPSMA 세포를 CD3 및 PSMA에 대해서 인간화된 수컷 마우스의 우측 옆구리에 s.c.로 주입하였다. 종양을 절제하고, 3mm 단편으로 절단하고, 그 다음 신규 수컷 인간화된 마우스의 우측 옆구리에 주입하였다. 이어서, 주입된 종양 단편으로부터 발생한 종양을 수확하고, 단세포 현탁물 중에서 분해시켰다. 이어서, 이들 세포(TRAMP-C2_hPSMAv#1)를 G418 선택 하에서 시험관내에서 배양하였다. 이어서, 이 변이체 세포주 4×10^6 개 세포를 이중특이적 항체 효능 연구를 위해서 수컷 PSMA/CD3 인간화된 마우스의 우측 옆구리에 주입하였다.

[0262] TRAMP2_hPSMAv#1이 주입된 인간화된 PSMA/CD3 마우스를 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체 BSPSMA/CD3-004 또는 아이소타입 대조군 100 μ g 또는 10 μ g을 종양 주입일로부터 시작하여 2x/주로 치료하였다. 주사 4시간 후에 혈청 사이토카인 수준, 뿐만 아니라 비장 T-세포 수준을 관찰하였다. 연구를 27일에 중단하였다.

[0263] 표 14에서의 결과가 나타내는 바와 같이, 시험된 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 분자, BSPSMA/CD3-004는 치료군에 걸쳐서 종양 성장을 상당히 지연시키는 데 있어서 효능을 나타내었다. 가능하게는, 항-CD3의 약한 결합으로 인

해서, BSPSMA/CD3-004 투여 후에 최소 사이토카인 방출이 관찰되었다. 시험된 항체 둘 모두는 비장에서 T 세포를 고갈시키지 않으면서 항-종양 효능을 나타내었다.

표 14

면역-적격 종양 모델에서 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체의 효능

종양 모델 / 마우스 군주	이중특이적 항체 식별자	용량 (μ g/마우스) 2x/ 주*	N # 마우스/ 치료군	종양 부피 (mm ³) 27 일 (평균 $\pm$ SD)	평균 혈청 사이토카인 농도, (pg/mL)					비정 T-세포 수준 %, (평균 $\pm$ SD) #	
					IFN γ	TNF α	IL-2	IL-12p70	IL-6	CD4+	CD8+
TRAMP-C2/ PSMA ^{Hum/hum} CD3 ^{Hum}	BSPSMA/CD3- 004	100	4	50 $\pm$ 60	30	60	60	40	370	8.0 $\pm$ 1.0	12.0 $\pm$ 2.0
		10	5	380 $\pm$ 650	10	50	50	10	330	8.0 $\pm$ 3.0	14.0 $\pm$ 4.0
	아이소타입 대조군 I										
		100	5	1740 $\pm$ 560	4	30	30	10	230	5.0 $\pm$ 1.0	8.0 $\pm$ 2.0

* 종양 주입 일부터 시작하여 마우스에게 2x/주에 항체 또는 아이소타입 대조군을 투여하였음

살아있는 mCD45+ 세포로부터 비장에서 CD4+ or CD8+ 세포의 백분율로서 측정

[0264]

[0265]

요약하면, CD3 항원에 대해서 낮은 결합 내지 검출 가능하지 않은 결합을 가짐에도 불구하고, 본 발명의 항-PSMA/항-CD3 이중특이적 항체는 면역-손상된 모델 및 면역-적격 종양 모델 둘 모두에서 강력한 항-종양 효능을 나타낸다.

[0266]

실시예 8: 항-MUC16/항-CD3 이중특이적 항체는 생체내에서 강력한 항-종양 효능을 나타낸다.

[0267]

인간 CD3 및 시노물거스 CD3에 대해서 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖는 것으로 식별된 예시적인 항-MUC16/항-CD3 이중특이적 항체의 생체내 효능을 결정하기 위해서, 인간 전립선암 이종이식편을 보유하는 면역손상 마우스에서 연구를 수행하였다. 선택된 이중특이적 항체의 효능을 즉시 치료 용량 모델 및 치료적 치료 용량 모델 둘 모두에서 시험하였다.

[0268]

인간 종양 이종이식편 모델에서 항-MUC16/항-CD3 이중특이적 항체의 효능

[0269]

인간 종양 이종이식편 연구에서 항-MUC16/항-CD3 이중특이체에서 생체내 효능을 평가하기 위해서, NOD scid 감마(NSG) 마우스(잭슨 래보러토리즈, 미국 메인주 바 하버 소재)에게 인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC; 리치바 이오, 엘엘씨., 미국 워싱턴주 시애틀 소재)를 사전 주입하고, 이어서 인간 난소암 세포주 OVCAR-3(아메리칸 타입 티슈 컬처(American Type Tissue Culture), 미국 버지니아주 머내서스 소재)으로부터의 주어진 복수 세포에 루시페라제(OVCAR-3/Luc)를 도입하였다. OVCAR-3 세포는 MUC-16을 내생적으로 발현한다.

[0270]

간략하면, NSG 마우스에게 5.0×10^6 개의 인간 PBMC를 복강내(i.p.)로 주사하였다. 8일 후, 이미 생체내 통과된, OVCAR-3/Luc 세포주로부터의 1.5×10^6 개의 복수 세포를 PBMC 이식된 NSG 마우스에게 i.p.로 투여하였다. 즉시 치료 군에서, 마우스를, OVCAR-3/Luc 세포를 주입한 날에, 10 μ g/마우스(N=5마리 마우스/치료군)의 용량의 MUC16/CD3 이중특이적 항체 BSMUC16/CD3-001 또는 BSMUC16/CD3-005, 또는 아이소타입 대조군으로 i.p.로 치료하였다. 치료 용량 모델에서, 마우스를 종양 주입 7일 후에, 10 μ g/마우스(N=5/치료군)의 용량의 상기에 기술된 MUC16/CD3 이중특이적 항체 또는 대조군 항체로 i.p.로 치료하였다.

[0271]

모든 연구에서, 종양 성장을 생물발광 영상화(bioluminescent imaging: BLI)를 통해서 모니터링하였다. 마우스에게 PBS 중에 현탁된 루시페라제 기질 D-루시페린(150mg/kg)을 i.p.로 주사하고, 마우스를 10분 후에 이소플루란 마취 하에서 영상화하였다. BLI는 제노젠(Xenogen) IVIS 시스템(퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 미국 매사추세츠 주 홉킨톤)을 사용하여 수행하였고, BLI 신호는 리빙 이미지 소프트웨어(Living Image software)(제노젠/퍼킨 엘머)를 사용하여 추출하였다. 관심 영역을 각각의 세포 질량 주위에서 그리고, 광자 강도를 광자(p)/초(s)/cm²/스테라디안(sr)으로 기록하였다. 즉시-치료군의 경우, 데이터를 종양 주입 후 26일에 BLI 수준으로서 나타낸다(표 15). 치료적-치료군의 경우, 데이터를 6일(치료 전 1일)과 연구 최종일(종양 주입 후 26일: 표 16)

사이에서 BLI의 배수-변화로서 나타낸다.

[0272] 결과가 나타내는 바와 같이, BSMUC16/CD3-001 및 BSMUC16/CD3-005 둘 모두는, BLI를 즉시 투여 모델에서 26일에 측정된 경우, 아이소타입 대조군과 비교할 때 종양 성장 억제에서 유사한 효능을 나타내었다. 또한, 항-MUC16/항-CD3 이중특이적 항체 둘 모두는, 종양 주입 7일 후에 투여되는 경우, 대조군과 비교할 때 설정된 종양의 성장을 억제하였다. 요약하면, 본 발명의 이중특이적 항-MUC16/항-CD3 항체는 몇몇 모델에서 강력한 항-종양 효능을 나타낸다.

표 15

면역-손상 이중이식편 모델에서 항-MUC16/항-CD3 이중특이적 항체의 효능: 즉시 투여

종양 모델/ 마우스 균주/ 용량	이중특이적 항체 식별자	N	평균 생물발광 라디언스 (광자 /초/cm ² /스테라디안) 26 일 (평균 ± SD)
OVCAR-3/Luc / NSG / 10ug / 마우스	BSMUC16/CD3-001	5	1.4 x 10 ³ ± 3.5 x 10 ²
	BSMUC16/CD3-005	5	1.5 x 10 ³ ± 9.7 x 10 ²
	아이소타입 대조군	5	2.0x10 ⁷ ± 1.0x10 ⁸

[0273]

표 16

면역-손상 이중이식편 모델에서 항-Muc16/항-CD3 이중특이적 항체의 효능: 치료적 치료

종양 모델/ 마우스 균주/ 용량	이중특이적 항체 식별자	N	6 일에 대한 26 일의 평균 생물발광 라디언스 [광자 /초/cm ² /sr]의 배수 변화 (평균 ± SD)
OVCAR-3/Luc / NSG / 10ug / 마우스	BSMUC16/CD3-001	5	2.0 ± 5.0
	BSMUC16/CD3-005	5	0.01 ± 0.02
	아이소타입 대조군	5	21.0 ± 8.0

[0274]

실시예 9: 항-MUC16 x CD3 이중특이적 항체의 약동학적 평가

[0275]

[0276] 항-MUC16 x CD3 이중특이적 항체 BSMUC16/CD3-001과 BSMUC16/CD3-005, 및 아이소타입 대조군의 약동학의 평가를 인간화된 MUC16 x CD3 마우스(인간 MUC16 및 CD3 발현에 대해서 동형접합성인 마우스, MUC16^{hu/hu} x CD3^{hu/hu}), CD3 인간화된 마우스(인간 CD3 발현에 대해서 동형접합성인 마우스, CD3^{hu/hu}) 및 균주-매칭된(75% C57BL, 25% 129Sv) 야생형(WT) 마우스에서 수행하였다. 코호트는 시험된 항체당 그리고 마우스 균주 당 4 내지 5마리의 마우스를 포함하였다. 모든 마우스에게 단일 복강내(i.p.) 0.4mg/kg 용량을 제공하였다. 혈액 샘플을 투여 후 3시간 및 6시간, 1, 3, 7, 14 및 28일에 수집하였다. 혈액을 혈청으로 가공하였고, 분석 시까지 -80℃에서 동결시켰다.

[0277] 지로랩 엑스플로어(Gyrolab xPlore)(상표명)(지로스(Gyros), 스웨덴 압살라 소재)를 사용한 전체 인간 IgG 항체 분석에 의해서 순환 항체 농도를 결정하였다. 간략하면, 혈청 중에 존재하는 인간 IgG를 포획하기 위해서 바이오티닐화된 염소 항-인간 IgG 다클론성 항체(잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch), 미국 펜실베이니아주 웨스트 그로브 소재)를 지로랩 바이오어피(Gyrolab Bioaffy) 200 CD(지로스) 상의 스트렙타비딘 코팅된 비드 상

에서 포획하였다. 친화도 칼럼 포획 이후에, 샘플 중의 결합된 인간 IgG 항체를 알렉사-647 표지된 염소 항-인간 IgG(잭슨 면역노리서치)로 검출하였다. 칼럼 상의 형광 신호는 결합된 IgG의 검출을 가능하게 하였고, 반응 단위(RU)를 장비에 의해서 판독하였다. 샘플 농도를 지로랩 이밸류에이터 소프트웨어(Gyrolab Evaluator Software)를 사용하여 5-파라미터 로직 곡선을 사용하는 핏팅된 표준 곡선으로부터의 보간법에 의해서 결정하였다.

[0278] 포에닉스(Phoenix)(등록상표)윈놀린(WinNonlin)(등록상표) 소프트웨어 버전 6.3(서타라, 엘.피.)(Certara, L.P.), 미국 뉴저지주 프린스턴 소재) 및 혈관외 투여 모델을 사용하는 비-구획 분석(NCA)에 의해서 PK 파라미터를 결정하였다. 각각의 항체에 대해서 각각의 평균 농도 값을 사용하여, 혈청 중의 최대 농도 관찰치($C_{\text{최대}}$), 관찰된 반감기 예측치($t_{1/2}$), 및 마지막 측정 가능한 농도까지의 시간에 대한 농도 곡선 하 면적을 선형 보간법 및 균일 가중을 사용하여 선형 사다리꼴 규칙을 사용하여 결정하였다.

[0279] WT 마우스에서 항체를 i.p. 투여한 후, BSMUC16/CD3-001, BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군의 총 IgG 농도-시간 프로파일은 모두 유사하였는데, 먼저 간단한 약물 분배, 그 다음 연구 나머지 전체에서 단일 약물 제거 단계를 특징으로 하였다. 3개의 항체의 최대 혈청 농도($C_{\text{최대}}$) 및 약물 노출 계산치($AUC_{\text{마지막}}$)는 대등하였다(서로 1.3-배 이내).

[0280] $CD3^{hu/hu}$ 마우스에서 항체를 i.p. 투여한 후, BSMUC16/CD3-001, BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군은 대등한 $C_{\text{최대}}$ 농도(각각 4.6, 3.6 및 $4.1\mu\text{g}/\text{ml}$)를 가졌다. BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군은 유사한 약물 제거 곡선을 나타내었지만, BSMUC16/CD3-001은 둘 모두보다 더 가파른 약물 제거를 나타내었는데, 이는 인간 CD3 표적 결합이 클리어언스를 유도함을 시사한다. BSMUC16/CD3-001에 대한 최종 항체 농도는 $0.03\mu\text{g}/\text{ml}$ 였고, 이는 아이소타입 대조군에 대해서 결정된 최종 항체 농도($0.85\mu\text{g}/\text{ml}$)보다 약 28-배 더 낮고, BSMUC16/CD3-005($0.66\mu\text{g}/\text{ml}$) 혈청 농도보다 22-배 더 낮은 것이다.

[0281] $MUC16^{hu/hu} \times CD3^{hu/hu}$ 이중-인간화된 마우스에서, $Muc16 \times CD3$ 이중특이적 항체 및 아이소타입 대조군 항체는 대등한 $C_{\text{최대}}$ 농도를 가졌다($C_{\text{최대}}$ 범위: 4.5 내지 $6.9\mu\text{g}/\text{ml}$). 이중특이적 항체 둘 모두는 아이소타입 대조군보다 더 가파른 약물 제거를 나타내었는데, 이는 표적-매개된 효과를 시사한다. BSMUC16/CD3-001 및 BSMUC16/CD3-005에 대한 최종 항체 농도는 각각 아이소타입 대조군에 대해서 결정된 최종 항체 농도($0.86\mu\text{g}/\text{ml}$)보다 약 29-배 및 2.9-배 더 낮았다.

[0282] 총 항-MUC16 x CD3 이중특이적 항체 및 아이소타입 대조군 항체 농도에 대한 데이터의 요약을 표 17에 요약한다. 평균 PK 파라미터를 표 18a 및 18b에 기술한다. 평균 총 항체 농도 대 시간을 도 2a, 2b 및 2c에 나타낸다. 결론적으로, $MUC16 \times CD3$ 이중특이적 항체는 WT 마우스에서 유사한 $C_{\text{최대}}$ 및 약물 제거를 나타내었지만, BSMUC16/CD3-001은 CD3 단일-인간화된 마우스 및 $MUC16/CD3$ 이중 인간화된 마우스에서 BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군보다 더 가파른 제거 속도를 나타내었다. 이러한 PK 연구에서 투여된 이중특이적 항체는 동일한 항-MUC16 결합 아암을 포함하였기 때문에, 이러한 결과는 CD3 표적화 아암의 결합의 강도가 약물 노출 수준($AUC_{\text{마지막}}$) 및 약물 제거 속도에서 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다. BSMUC16/CD3-001 또는 BSMUC16/CD3-005 어느 것도 MUC16 또는 마우스 CD3에 결합하지 않는다.

표 17

WT 마우스, 인간화된 CD3 마우스 및 인간화된 MUC16 x CD3 마우스에서 BSMUC16/CD3-001, BSMUC16/CD3-005 및 아이소타입 대조군 항체를 단일 0.4 mg/kg 복강내 주사한 후 혈청 중의 총 IgG 의 평균 농도

항체	시간 (d)	마우스 혈청 중의 총 mAb 농도					
		WT		CD3 ^{hu/hu}		MUC16 ^{hu/hu} x CD3 ^{hu/hu}	
		평균 (µg/mL)	+/- SD	평균 (µg/mL)	+/- SD	평균 (µg/mL)	+/- SD
BSMUC16/CD3-001	0.13	5.39	0.34	4.30	0.29	6.77	1.52
	0.25	5.80	0.36	4.26	1.07	6.63	1.06
	1.00	4.13	0.43	2.87	0.71	4.89	0.53
	3.00	3.19	0.53	1.44	0.27	2.50	0.22
	7.00	2.61	0.73	0.72	0.13	1.20	0.22
	14.00	1.44	0.69	0.18	0.05	0.28	0.08
	21.00	0.93	ND	0.07	0.02	0.06	0.05
	28.00	0.60	ND	0.04	0.01	0.03	0.02
BSMUC16/CD3-005	0.13	4.23	0.62	3.35	1.15	4.35	0.24
	0.25	4.53	0.55	3.40	0.96	4.45	0.49
	1.00	3.47	0.32	2.72	0.42	3.00	0.61
	3.00	2.51	0.13	1.95	0.37	1.98	0.41
	7.00	2.02	0.24	2.31	0.67	1.58	0.36
	14.00	1.19	0.17	1.01	0.23	0.78	0.26
	21.00	1.19	0.29	1.19	0.11	0.66	0.29
	28.00	0.71	0.20	0.66	0.28	0.30	0.22
아이소타입 대조군	0.13	5.07	1.16	5.43	1.30	6.56	0.70
	0.25	5.91	1.10	5.67	1.91	6.48	0.90
	1.00	2.64	0.24	2.98	1.14	2.82	0.30
	3.00	2.05	0.06	2.29	0.83	1.57	0.37
	7.00	1.80	0.25	2.14	0.85	1.96	0.37

[0283]

	14.00	1.22	0.28	1.48	0.66	1.34	0.37
	21.00	1.20	0.58	1.43	0.72	1.24	0.44
	28.00	0.73	0.24	0.85	0.29	0.86	0.41

시간 : (h, 나타낸 경우)= 단일-용량 주사 후 시간 단위의 시간; D= 연구일; SD = 표준 편차, ND = 약물 클리어링 항-약물 역가를 갖는 마우스의 배제로 인해서 측정되지 않음

[0284]

[0285]

[표 18a]

약동학적 파라미터의 요약: CD3^{hu/hu} 인간화된 마우스

파라미터	단 위	WT 마우스			CD3 ^{hu/hu} 마우스		
		아이소 타입 대조군	BSMUC16/ CD3-001	BSMUC16/C D3-005	아이소타입 대조군	BSMUC16/ CD3-001	BSMUC16/ CD3-005
C _{최대}	µg/ mL	5 ± 3	6 ± 0.4	5 ± 0.5	4.1 ± 3	4.6 ± 0.8	3.5 ± 1
T _{1/2}	d	11 ± 4	7 ± 3	12 ± 2	14 ± 0.5	3.9 ± 0.6	11 ± 5
AUC _{마지막}	d•µ g/m L	35 ± 18	40 ± 11	45 ± 5	49 ± 20	16 ± 3	36 ± 13

C_{최대} = 최대 농도; AUC = 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{마지막} = 제로 시간에서 마지막 양성 농도의 시간까지 계산된 AUC; T_{1/2} = 관찰된 반감기 예측치; d=일

[0286]

[0287] [표 18b]

약동학적 파라미터의 요약: MUC16^{hu/hu} x CD3^{hu/hu} 이중-인간화된 마우스

파라미터	단위	WT 마우스			MUC16 ^{hu/hu} x CD3 ^{hu/hu} 마우스		
		아이소타입 대조군	BSMUC16/CD3-001	BSMUC16/CD3-005	아이소타입 대조군	BSMUC16/CD3-001	BSMUC16/CD3-005
C _{최대}	µg/mL	5 ± 3	6 ± 0.4	5 ± 0.5	6.7 ± 0.7	6.9 ± 1	4.5 ± 4
T _{1/2}	d	11 ± 4	7 ± 3	12 ± 2	12.9 ± 4	3.3 ± 0.8	8.2 ± 4
AUC _{마지막}	d•µg/mL	35 ± 18	40 ± 11	45 ± 5	46 ± 10	27 ± 3	34 ± 11

C_{최대} = 최대 농도; AUC = 농도-시간 곡선 하 면적; AUC_{마지막} = 제로 시간에서 마지막 양성 농도의 시간까지 계산된 AUC; T_{1/2} = 관찰된 반감기 예측치; d=일

[0288]

[0289] 실시예 10: 항-STEAP2/항-CD3 이중특이적 항체는 생체내에서 강력한 항-종양 효능을 나타낸다.

[0290] 인간 CD3 및 시노물거스 CD3에 대해서 약한 결합 친화도 또는 검출 가능하지 않은 결합 친화도를 갖는 것으로 식별된 예시적인 항-STEAP2/항-CD3 이중특이적 항체의 생체내 효능을 결정하기 위해서, 인간 전립선암 이종이식편을 보유하는 면역손상 마우스에서 연구를 수행하였다.

[0291] 인간 종양 이종이식편 연구에서 항-STEAP2/항-CD3 이중특이체의 생체내 효능을 평가하기 위해서, NOD scid 감마(NSG) 마우스(잭슨 래보라토리즈, 미국 메인주 바 하버 소재)에게 STEAP2를 내생적으로 발현하는 인간 전립선암 C4-2 세포(엠디 앤더슨 캔서 센터, 미국 텍사스주 휴스턴 소재)와 함께 인간 말초 혈액 단핵구 세포(PBMC; 리치 바이오 엘엘씨., 미국 워싱턴주 시애틀 소재)를 공동-주입하였다.

[0292] 간략하면, 5.0x10⁶ 개의 C4-2 세포를 매트릭스 매트릭스(비디 바이오사이언시스, 미국 캘리포니아주 새너제이 소재)의 50:50 믹스 중의 1.25x10⁶ 개의 인간 PBMC와 함께 수컷 NSG 마우스의 우측 옆구리에 피하(s.c.)로 공동-주입하였다. 마우스를, 이식한 날에(즉시 치료 모델) 0.1 또는 0.01mg/kg(N=5마리의 마우스/군)의 용량의 항-STEAP2/항-CD3 이중특이체 BSSTEAP2/CD3-001, BSSTEAP2/CD3-002 또는 BSSTEAP2/CD3-003, 또는 아이소타입 대조군(C4-2 종양 세포에 결합하지 않음)으로 복강내(i.p.)로 치료하였다.

[0293] 캘리퍼를 사용하여 2x/주에 종양 크기를 측정하였고, 부피 = (길이 x 폭²)/2로서 종양 부피를 계산하였다. 종양 주입 46일 후, 연구 최종일에 종양 크기(mm³)로서 데이터를 나타낸다(표 19).

[0294] 표 19에서의 결과가 나타내는 바와 같이, BSSTEAP2/CD3-001, BSSTEAP2/CD3-002 및 BSSTEAP2/CD3-003은, 종양 크기를 연구 최종일에 측정한 경우, 아이소타입 대조군과 비교할 때 종양 성장을 상당히 억제하였다. 중요하게는, 항-STEAP2/항-CD3 이중특이적 항체는 0.1mg/kg의 최저 용량에서도 C4-2 종양 성장 억제에서 효능이 있었다.

표 19

면역-손상 이종이식편 모델에서 항-STEAP2/항-CD3 이중특이적 항체의 효능: 즉시 투여

종양 모델 / 마우스 군주	이중특이적 항체 식별자	용량 (mg/kg)	N	종양 크기 (mm ³) 종양 주입 후 46 일 (평균 ± SD)
C4-2 / NSG	BSSTEAP2/CD3-001	0.1	5	18.0 ± 14.0
		0.01	5	23.0 ± 22.0
	BSSTEAP2/CD3-002	0.1	5	15.0 ± 12.0
		0.01	5	17.0 ± 8.0
	BSSTEAP2/CD3-003	0.1	5	19.0 ± 12.0
		0.01	5	25.0 ± 21.0
	대조군 이중특이체	0.1	5	1020.0 ± 922.0

[0295]

[0296]

본 발명은 본 명세서에 기술된 구체적인 실시형태에 의해 범주가 한정되지 않아야 한다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것 이외에도 본 발명의 각종 변형은 상기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 첨부된 도면으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다 이러한 변형은 청구범위의 범위에 포함되도록 의도된다.

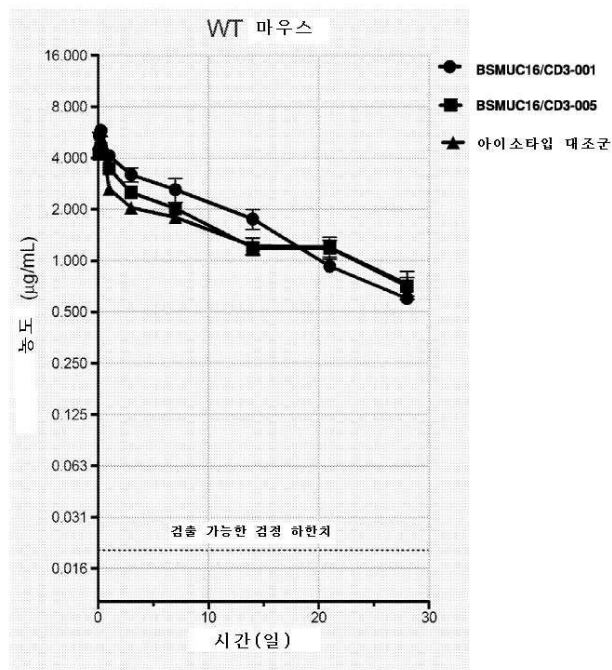
도면

도면1

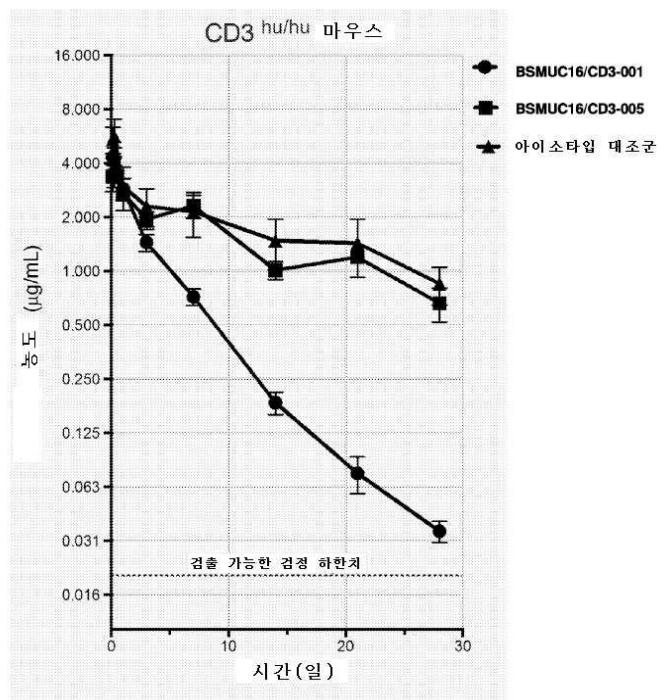
		프레임워크 1	CDR 1	프레임워크 2	CDR 2
생식계열	h1gHV	EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	AMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-P		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCVAGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G2		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	AMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G3		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G4		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	AMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G5		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G8		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G9		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G10		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G11		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G12		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G13		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G14		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G15		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G16		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G17		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	
CD3-VH-G18		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G19		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G20		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSI	
CD3-VH-G21		EVQLVESGGGLVQPG	GRSLRLSCAASGFTFDDY	SMHWVRQAPGKLEWVSGISWNSGSK	

		프레임워크 3	CDR 3	프레임워크 4
생식계열	h1gHV	GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-P		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G2		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G3		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G4		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G5		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G8		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G9		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G10		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G11		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G12		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G13		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G14		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G15		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G16		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G17		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G18		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G19		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G20		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKYG	SGYGYFYHYGLD
CD3-VH-G21		GYADSVKGRFTISRDN	AKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDG	SGYGYFYHYGLD

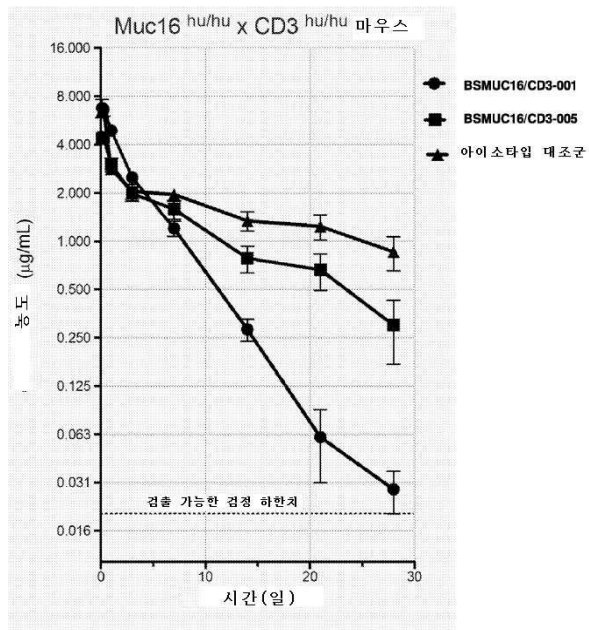
도면2a



도면2b



도면2c



서열 목록

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> OPTIMIZED ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES AND USES THEREOF

<130> 10151W001

<150> US 62/222,605

<151> 2015-09-23

<160> 201

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 1

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 2
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 2
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 3
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 3
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 5

atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 6

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 7

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 7

gcaaaatacg gcagtggta tggcaagttt taccattatg gactggacgt g 51

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 8

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 9

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 9

gaagtacagt tggtagaatc tggaggagga ctcgtgcaac caggacgac attgcggttg	60
agttgtgctg ctagtggatt cacattcgac gactatgcta tgcattgggt aagacaggct	120
ccaggaag gactcgaatg ggtgtcagga ataagttgga actccggaag cattgggtac	180
gcagattcag tcaaagggcg attcaccata tcccagata acgctaagaa ctcactttac	240
cttcaaatga actctcttcg agcagaggac actgcacttt attattgcgc taaggacggc	300
tccggttatg gatattttta ttattatgga atggacgtat ggggacaagg cactactgtt	360
accgttagtt cc	372

<210> 10

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

115 120

<210> 11

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 11

ggattcacat tgcacgacta tgct

24

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 12

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 13

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 13

ataagttgga actccggaag catt

24

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 14

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 15

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 15

gctaaggacg gctccgggta tggatatttt tattattatg gaatggacgt a 51

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 16

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 17

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 17

gaagtacaac tggtcgaatc tggaggaggt ctgtttcaac ctggtcgac acttcgcctt 60

tcttgtgccg cttctgggtt cactttcgac gattatagca tgcattgggt acgacaggct 120

cccggaaaag ggctggaatg ggtgtcagga attagtggga actcaggaag tattggatac 180

gctgattcag tcaaaggacg cttcacaatc tcaagggaca acgctaaaaa ctcacittat 240

ttgcaaatga actctctccg cgctgaagat accgctctct attattgcgc caaagatggg 300

tctggttacg gttatTTTTa ctactatgga atggacgttt ggggccaagg aacaactgtc 360
acagtatcat cc 372

<210> 18
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 18

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

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

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 19

ggtttcactt tcgacgatta tagc 24

<210> 20
<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 21

attagttgga actcaggaag tatt

24

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 22

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 23

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400>

23

gccaaagatg ggtctgggta cggttatattt tactactatg gaatggacgt t

51

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 24

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 25

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 25

gaagttcaac ttgtggaaag tggcggagga ttggttcaac caggacgttc attgaggctt 60

tcatgcgcag cticcggatt tacatttgac gattacgcaa tgcactgggt tagacaggca 120

ccaggaaaag gactggagtg ggtgagcggg atttcatgga acagcggcag tatcggttat 180

gcagactcag ttaaaggaag attcaccatc agtagagaca acgcaaaaaa ttccctttat 240

ctccaaatga actctcttag ggccgaagat acagcattgt actactgcgc aaaagacgga 300

tcaggttacg gaaaatttta ctactatggt atggatgtat ggggtcaggg aaccacagta 360

actgtatcaa gc 372

<210> 26

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 27
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic

<400> 27
 ggatttacat ttgacgatta cgca 24
 <210> 28
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 28

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 29
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 29
 atttcatgga acagcggcag tatc 24
 <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

synthetic

<400> 30

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 31

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 31

gcaaaagacg gatcagggtta cggaaaattt tactactatg gtatggatgt a 51

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 32

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 33

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 33

gaagtgaac tcgttgaaag cggaggagga ctggtccagc ccggcagatc tctcagattg 60

tcttgcgctg catccggatt tacatttgac gactattcaa tgcactgggt acggcaagcc 120

ccaggtaaag gactcgaatg ggtaagcggc atatcttgga actcaggcag tattggctac 180

gcagattcag taaaaggaag attcactatt tcaaggata atgctaagaa cagtctctac 240

ttgcaaatga atagcttgcg cgcagaagat acagcacttt attattgtgc aaaagatgga 300

agcggttatg ggaaatttta ttattatggt atggatgtat ggggtcaagg tacaacagtt 360

actgtgtcaa gt 372

<210> 34

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 35

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 35

ggatttacat ttgacgacta ttca 24

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 37

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 37

atatcttgga actcaggcag tatt

24

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 38

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 39

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 39

gcaaaagatg gaagcgggta tgggaaattt tattattatg gtatggatg a

51

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 40

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 41

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 41

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaagggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 42

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

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

<210> 43

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 43

gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 44

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 45

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 45

atatcatgga actcaggaag catc 24

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 46

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 47

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 47

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 48

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 49

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 49

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
acagtgagta gc 372

<210> 50

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 51

gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 53

atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 54

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 55

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 55

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt taccattatg gactggacgt g

51

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 56

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 57

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 57

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60
agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120
ccttgtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180
gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240
cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
acagtgagta gc 372

<210> 58

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 59

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 59

gggtttacat tcgacgatta cagc

24

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 60

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser
 1 5

<210> 61

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 61

atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 62

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 63

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400>

63

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 64

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 65

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 65

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 66
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 66
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

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

 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 67
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic

 <400> 67
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24
 <210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 69

atatcatgga actcaggaag caag 24

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

synthetic

<400> 70

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 71

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 71

gcaaaatagc gcagtgggta tggcaagttt taccattatg gaatggacgt g 51

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 72

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 73

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 73

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacacgc tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 74

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 75

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 75

gggtttacat tgcacgatta cagc

24

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 77

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 77

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 78

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 79

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 79

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tatcattatg gactggacgt g 51

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 80

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 81

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 81

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 82
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 82
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 83
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 83
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 84

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 85

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 85

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 86

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 87

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 87

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g

51

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 88

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 89

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 89

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg	60
agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct	120
cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac	180
gccgacacgc tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac	240
cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc	300
agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg	360
acagtgagta gc	372

<210> 90

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

115 120

<210> 91

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 91

gggtttacat tcgacgatta cagc

24

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 92

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 93

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 93

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 94

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 95

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 95

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 96

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 97

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 97

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 98
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 98
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 99
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 99
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24
 <210> 100
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 100

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 101

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 101

atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 102

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 103

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 103

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g

51

<210> 104

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 104

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 105

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 105

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacacgc tgaaaggccg attacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 106

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 107

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 107

gggtttacat tcgacgatta cagc

24

<210> 108

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 108

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 109

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 109

atatcatgga actcaggaag caag

24

 $\langle 210 \rangle$ 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 110

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 111

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 111

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g 51

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 112

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 113

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 113

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 114
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 114
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 115
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 115
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24
 <210> 116
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 117

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 117

atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 118

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 119

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 119

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g

51

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 120

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 121

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 121

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcgatac 180

gccgacacgc tgaaggccg attacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga ctggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 122

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
100 105 110

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

 $\langle 210 \rangle$ 123

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

 $\langle 400 \rangle$ 123

gggtttacat tcgacgatta cagc

24

 $\langle 210 \rangle$ 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ synthetic

<400> 124

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 125

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 125

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 126

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 127

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 127

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gactggacgt g 51

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 128

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 129

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 129

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta tcattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 130

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 131

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 131

gggtttacat tcgacgatta cagc 24

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 133

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 133

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 134

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 135

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 135

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tatcattatg gaatggacgt g

51

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 136

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 137

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 137

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag catcgatac 180

gccgacacgc tgaaaggccg attacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaatacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360

acagtgagta gc 372

<210> 138

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr				
				65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys				
				85				90				95							
Ala	Lys	Tyr	Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp				
				100				105				110							
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115				120											
<210>	139																		

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 139

gggtttacat tcgacgatta cagc

24

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthet i c

<400> 140

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 141

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 141

atatcatgga actcaggaag catc

24

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 142

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 143

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 143

gcaaaatacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g 51

<210> 144

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 144

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 145

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 145

gaagtacagc ttgtagaatc cggcggagga ctggtacaac ctggaagaag tcttagactg 60

agttgcgcag ctagtgggtt tacattcgac gattacagca tgcattgggt gaggcaagct 120

cctggtaaag gattggaatg ggtagcggg atatcatgga actcaggaag caagggatac 180

gccgacagcg tgaaaggccg atttacaata tctagggaca acgcaaaaaa ctctctctac 240

cttcaaatga actctcttag ggcagaagac acagcattgt attattgcgc aaaagacggc 300

agtggttatg gcaagtttta ttattatgga atggacgtgt ggggacaagg gacaacagtg 360
 acagtgagta gc 372
 <210> 146
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 146
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 147
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 147
 gggtttacat tcgacgatta cagc 24
 <210> 148
 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 148

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 149

atatcatgga actcaggaag caag

24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 150

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 151

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 151

gcaaaagacg gcagtgggta tggcaagttt tattattatg gaatggacgt g

51

<210> 152

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 152

Ala Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 153

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 153

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattattcca tgcactgggt cgggcaagct 120

ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag caaagactat 180

gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaatatgga 300

agtggctacg ggaatttcta ccactacggt ttggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 154

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Lys	Tyr	Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Lys	Phe	Tyr	His	Tyr	Gly	Leu	Asp
				100				105				110			
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
				115				120							
<210>	155														

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 155

ggattcacct ttgatgatta ttcc

24

<210> 156

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthet i c

<400> 156

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ser

1 5

<210> 157

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 157

attagttgga atagtggtag caaa

24

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 158

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Lys

1 5

<210> 159

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 159

gcaaaatatg gaagtggcta cgggaagttc taccactacg gtttggacgt c 51

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 160

Ala Lys Tyr Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr His Tyr Gly Leu Asp

1 5 10 15

Val

<210> 161

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 161

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa

324

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 162

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 Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 163

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 163

cagagcatta gcagctat

18

<210> 164

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 164

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 165

gctgcatcc

9

<210> 166

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 166

Ala Ala Ser

1

<210> 167

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 167

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc

30

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 168

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 169

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 169

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu

100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met

115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu

130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg

180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile

	195	200	205
<210>	170		
<211>	171		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	synthetic		
<400>	170		
Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu			
1	5	10	15
Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg			
	20	25	30
Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val			
	35	40	45
Gly Thr Leu Leu Ser Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile			
	50	55	60
Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys			
65	70	75	80
Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys			
	85	90	95
Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val			
	100	105	110
Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His			
	115	120	125
Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg			
	130	135	140
Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr			
145	150	155	160
Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys			
	165	170	
<210>	171		
<211>	750		
<212>	PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 171

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg

1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe

20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu

35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu

50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile

65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile

85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His

100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile

115 120 125

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

130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro

145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr

165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met

180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val

195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly

245 250 255

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

260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly

275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys

290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg

305 310 315 320

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

325 330 335

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val

340 345 350

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

355 360 365

Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly

370 375 380

Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg

385 390 395 400

Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val

450 455 460

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

465 470 475 480
 Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser

 485 490 495
 Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
 500 505 510
 Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
 515 520 525
 Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
 530 535 540
 Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu

 545 550 555 560
 Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
 565 570 575
 Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
 580 585 590
 Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
 595 600 605
 Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr

 610 615 620
 Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
 625 630 635 640
 Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser
 645 650 655
 Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
 660 665 670
 Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg

 675 680 685
 His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
 690 695 700
 Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
 705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala

725 730 735

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala

740 745 750

<210> 172

<211> 943

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 172

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr

20 25 30

Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser

35 40 45

Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly

50 55 60

Pro Cys Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp

65 70 75 80

Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr

85 90 95

Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp

100 105 110

Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu

115 120 125

Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro

130 135 140

Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg

145 150 155 160

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

165	170	175
Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly		
180	185	190
Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile		
195	200	205
Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile		
210	215	220
Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His		
225	230	235
		240
Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys		
245	250	255
Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys		
260	265	270
Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys		
275	280	285
Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys		
290	295	300
Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp		
305	310	315
Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn		
325	330	335
Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu		
340	345	350
Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly		
355	360	365
Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val		
370	375	380
Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe		
385	390	395
Met Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu		
405	410	415

Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro
420 425 430

Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile
435 440 445

Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp
450 455 460

Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu
465 470 475 480

Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala
485 490 495

Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly
500 505 510

Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe
515 520 525

Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser
530 535 540

Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr
545 550 555 560

Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
565 570 575

Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala
580 585 590

Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys
595 600 605

Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr
610 615 620

Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu
625 630 635 640

Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile
645 650 655

Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys

660	665	670
Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala		
675	680	685
Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met		
690	695	700
Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met		
705	710	715
His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp		
725	730	735
Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro		
740	745	750
Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu		
755	760	765
Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp		
770	775	780
Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln		
785	790	795
Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp		
805	810	815
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys		
820	825	830
Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu		
835	840	845
Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr		
850	855	860
Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val		
865	870	875
Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His		
885	890	895
Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys		
900	905	910

Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala
 915 920 925

Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
 930 935 940

<210> 173

<211> 14507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 173

Met Leu Lys Pro Ser Gly Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro Thr Arg Ser
 1 5 10 15

Leu Met Thr Gly Ser Arg Ser Thr Lys Ala Thr Pro Glu Met Asp Ser
 20 25 30

Gly Leu Thr Gly Ala Thr Leu Ser Pro Lys Thr Ser Thr Gly Ala Ile
 35 40 45

Val Val Thr Glu His Thr Leu Pro Phe Thr Ser Pro Asp Lys Thr Leu

50 55 60

Ala Ser Pro Thr Ser Ser Val Val Gly Arg Thr Thr Gln Ser Leu Gly
 65 70 75 80

Val Met Ser Ser Ala Leu Pro Glu Ser Thr Ser Arg Gly Met Thr His
 85 90 95

Ser Glu Gln Arg Thr Ser Pro Ser Leu Ser Pro Gln Val Asn Gly Thr
 100 105 110

Pro Ser Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Ser Met Val Ser Gly Leu Ser Ser

115 120 125

Pro Arg Thr Arg Thr Ser Ser Thr Glu Gly Asn Phe Thr Lys Glu Ala
 130 135 140

Ser Thr Tyr Thr Leu Thr Val Glu Thr Thr Ser Gly Pro Val Thr Glu
 145 150 155 160

Lys Tyr Thr Val Pro Thr Glu Thr Ser Thr Thr Glu Gly Asp Ser Thr
 165 170 175

Glu Thr Pro Trp Asp Thr Arg Tyr Ile Pro Val Lys Ile Thr Ser Pro

180 185 190

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

195 200 205

Ser Met Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Thr Asp Ser His Thr Pro Gly

210 215 220

Arg Thr Asn Pro Ser Phe Gly Thr Leu Tyr Ser Ser Phe Leu Asp Leu

225 230 235 240

Ser Pro Lys Gly Thr Pro Asn Ser Arg Gly Glu Thr Ser Leu Glu Leu

245 250 255

Ile Leu Ser Thr Thr Gly Tyr Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Gly Ser

260 265 270

Ala Gly His Ser Arg Ile Ser Thr Ser Ala Pro Leu Ser Ser Ser Ala

275 280 285

Ser Val Leu Asp Asn Lys Ile Ser Glu Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln

290 295 300

Ser Leu Thr Ser Pro Leu Ser Pro Gly Val Pro Glu Ala Arg Ala Ser

305 310 315 320

Thr Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala

325 330 335

Glu Thr Ser Ala Glu Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu Gly Thr

340 345 350

Pro Ser Ile Ser Thr Lys Gln Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His

355 360 365

Ala Phe Ala Glu Thr Met Asp Ile Pro Ser Thr His Ile Ala Lys Thr

370 375 380

Leu Ala Ser Glu Trp Leu Gly Ser Pro Gly Thr Leu Gly Gly Thr Ser

385 390 395 400

Thr Ser Ala Leu Thr Thr Thr Ser Pro Ser Thr Thr Leu Val Ser Glu

405 410 415

Glu Thr Asn Thr His His Ser Thr Ser Gly Lys Glu Thr Glu Gly Thr

420 425 430
Leu Asn Thr Ser Met Thr Pro Leu Glu Thr Ser Ala Pro Gly Glu Glu

435 440 445
Ser Glu Met Thr Ala Thr Leu Val Pro Thr Leu Gly Phe Thr Thr Leu

450 455 460

Asp Ser Lys Ile Arg Ser Pro Ser Gln Val Ser Ser Ser His Pro Thr

465 470 475 480

Arg Glu Leu Arg Thr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Arg Gln Ser Ser Ser

485 490 495

Thr Ala Ala His Gly Ser Ser Asp Ile Leu Arg Ala Thr Thr Ser Ser

500 505 510
Thr Ser Lys Ala Ser Ser Trp Thr Ser Glu Ser Thr Ala Gln Gln Phe

515 520 525

Ser Glu Pro Gln His Thr Gln Trp Val Glu Thr Ser Pro Ser Met Lys

530 535 540

Thr Glu Arg Pro Pro Ala Ser Thr Ser Val Ala Ala Pro Ile Thr Thr

545 550 555 560

Ser Val Pro Ser Val Val Ser Gly Phe Thr Thr Leu Lys Thr Ser Ser

565 570 575
Thr Lys Gly Ile Trp Leu Glu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Leu Ile Gly

580 585 590

Glu Ser Thr Ala Gly Pro Thr Thr His Gln Phe Ala Val Pro Thr Gly

595 600 605

Ile Ser Met Thr Gly Gly Ser Ser Thr Arg Gly Ser Gln Gly Thr Thr

610 615 620

His Leu Leu Thr Arg Ala Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Ala Asp Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

Lys Thr Ala Ala Gly Ser Ser Pro Pro Gly Gly Thr Lys Pro Ser Tyr

660 665 670

Thr Met Val Ser Ser Val Ile Pro Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Ser
 675 680 685
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu Gly Leu Thr Pro Leu Asn Thr Arg
 690 695 700
 His Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Asp Ser Ala Gly His Thr Lys Ile
 705 710 715 720
 Ser Thr Ser Ile Pro Leu Leu Ser Ser Ala Ser Val Leu Glu Asp Lys
 725 730 735
 Val Ser Ala Thr Ser Thr Phe Ser His His Lys Ala Thr Ser Ser Ile
 740 745 750
 Thr Thr Gly Thr Pro Glu Ile Ser Thr Lys Thr Lys Pro Ser Ser Ala
 755 760 765
 Val Leu Ser Ser Met Thr Leu Ser Asn Ala Ala Thr Ser Pro Glu Arg
 770 775 780
 Val Arg Asn Ala Thr Ser Pro Leu Thr His Pro Ser Pro Ser Gly Glu
 785 790 795 800
 Glu Thr Ala Gly Ser Val Leu Thr Leu Ser Thr Ser Ala Glu Thr Thr
 805 810 815
 Asp Ser Pro Asn Ile His Pro Thr Gly Thr Leu Thr Ser Glu Ser Ser
 820 825 830
 Glu Ser Pro Ser Thr Leu Ser Leu Pro Ser Val Ser Gly Val Lys Thr
 835 840 845
 Thr Phe Ser Ser Ser Thr Pro Ser Thr His Leu Phe Thr Ser Gly Glu
 850 855 860
 Glu Thr Glu Glu Thr Ser Asn Pro Ser Val Ser Gln Pro Glu Thr Ser
 865 870 875 880
 Val Ser Arg Val Arg Thr Thr Leu Ala Ser Thr Ser Val Pro Thr Pro
 885 890 895
 Val Phe Pro Thr Met Asp Thr Trp Pro Thr Arg Ser Ala Gln Phe Ser
 900 905 910
 Ser Ser His Leu Val Ser Glu Leu Arg Ala Thr Ser Ser Thr Ser Val

915	920	925	
Thr Asn Ser Thr Gly Ser Ala Leu Pro Lys Ile Ser His Leu Thr Gly			
930	935	940	
Thr Ala Thr Met Ser Gln Thr Asn Arg Asp Thr Phe Asn Asp Ser Ala			
945	950	955	960
Ala Pro Gln Ser Thr Thr Trp Pro Glu Thr Ser Pro Arg Phe Lys Thr			
	965	970	975
Gly Leu Pro Ser Ala Thr Thr Thr Val Ser Thr Ser Ala Thr Ser Leu			
	980	985	990
Ser Ala Thr Val Met Val Ser Lys Phe Thr Ser Pro Ala Thr Ser Ser			
995	1000	1005	
Met Glu Ala Thr Ser Ile Arg Glu Pro Ser Thr Thr Ile Leu Thr			
1010	1015	1020	
Thr Glu Thr Thr Asn Gly Pro Gly Ser Met Ala Val Ala Ser Thr			
1025	1030	1035	
Asn Ile Pro Ile Gly Lys Gly Tyr Ile Thr Glu Gly Arg Leu Asp			
1040	1045	1050	
Thr Ser His Leu Pro Ile Gly Thr Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser			
1055	1060	1065	
Met Asp Phe Thr Met Ala Lys Glu Ser Val Ser Met Ser Val Ser			
1070	1075	1080	
Pro Ser Gln Ser Met Asp Ala Ala Gly Ser Ser Thr Pro Gly Arg			
1085	1090	1095	
Thr Ser Gln Phe Val Asp Thr Phe Ser Asp Asp Val Tyr His Leu			
1100	1105	1110	
Thr Ser Arg Glu Ile Thr Ile Pro Arg Asp Gly Thr Ser Ser Ala			
1115	1120	1125	
Leu Thr Pro Gln Met Thr Ala Thr His Pro Pro Ser Pro Asp Pro			
1130	1135	1140	
Gly Ser Ala Arg Ser Thr Trp Leu Gly Ile Leu Ser Ser Ser Pro			
1145	1150	1155	

Ser Ser Pro Thr Pro Lys Val Thr Met Ser Ser Thr Phe Ser Thr		
1160	1165	1170
Gln Arg Val Thr Thr Ser Met Ile Met Asp Thr Val Glu Thr Ser		
1175	1180	1185
Arg Trp Asn Met Pro Asn Leu Pro Ser Thr Thr Ser Leu Thr Pro		
1190	1195	1200
Ser Asn Ile Pro Thr Ser Gly Ala Ile Gly Lys Ser Thr Leu Val		
1205	1210	1215
Pro Leu Asp Thr Pro Ser Pro Ala Thr Ser Leu Glu Ala Ser Glu		
1220	1225	1230
Gly Gly Leu Pro Thr Leu Ser Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Asn Thr		
1235	1240	1245
Pro Ser Ile His Leu Gly Ala His Ala Ser Ser Glu Ser Pro Ser		
1250	1255	1260
Thr Ile Lys Leu Thr Met Ala Ser Val Val Lys Pro Gly Ser Tyr		
1265	1270	1275
Thr Pro Leu Thr Phe Pro Ser Ile Glu Thr His Ile His Val Ser		
1280	1285	1290
Thr Ala Arg Met Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Pro Glu Met Thr		
1295	1300	1305
Ala Pro Gly Glu Thr Asn Thr Gly Ser Thr Trp Asp Pro Thr Thr		
1310	1315	1320
Tyr Ile Thr Thr Thr Asp Pro Lys Asp Thr Ser Ser Ala Gln Val		
1325	1330	1335
Ser Thr Pro His Ser Val Arg Thr Leu Arg Thr Thr Glu Asn His		
1340	1345	1350
Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr Pro Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Pro		
1355	1360	1365
Lys Ile Ser Ser Ser Pro Asn Leu Thr Ser Pro Ala Thr Lys Ala		
1370	1375	1380
Trp Thr Ile Thr Asp Thr Thr Glu His Ser Thr Gln Leu His Tyr		

1385	1390	1395
Thr Lys Leu Ala Glu Lys Ser	Ser Gly Phe Glu Thr	Gln Ser Ala
1400	1405	1410
Pro Gly Pro Val Ser Val Val	Ile Pro Thr Ser Pro	Thr Ile Gly
1415	1420	1425
Ser Ser Thr Leu Glu Leu Thr	Ser Asp Val Pro Gly	Glu Pro Leu

1430	1435	1440
Val Leu Ala Pro Ser Glu Gln	Thr Thr Ile Thr Leu	Pro Met Ala
1445	1450	1455
Thr Trp Leu Ser Thr Ser Leu	Thr Glu Glu Met Ala	Ser Thr Asp
1460	1465	1470
Leu Asp Ile Ser Ser Pro Ser	Ser Pro Met Ser Thr	Phe Ala Ile
1475	1480	1485
Phe Pro Pro Met Ser Thr Pro	Ser His Glu Leu Ser	Lys Ser Glu

1490	1495	1500
Ala Asp Thr Ser Ala Ile Arg	Asn Thr Asp Ser Thr	Thr Leu Asp
1505	1510	1515
Gln His Leu Gly Ile Arg Ser	Leu Gly Arg Thr Gly	Asp Leu Thr
1520	1525	1530
Thr Val Pro Ile Thr Pro Leu	Thr Thr Thr Trp Thr	Ser Val Ile
1535	1540	1545
Glu His Ser Thr Gln Ala Gln	Asp Thr Leu Ser Ala	Thr Met Ser

1550	1555	1560
Pro Thr His Val Thr Gln Ser	Leu Lys Asp Gln Thr	Ser Ile Pro
1565	1570	1575
Ala Ser Ala Ser Pro Ser His	Leu Thr Glu Val Tyr	Pro Glu Leu
1580	1585	1590
Gly Thr Gln Gly Arg Ser Ser	Ser Glu Ala Thr Thr	Phe Trp Lys
1595	1600	1605
Pro Ser Thr Asp Thr Leu Ser	Arg Glu Ile Glu Thr	Gly Pro Thr

1610	1615	1620
------	------	------

Asn Ile	Gln Ser	Thr Pro	Pro Met	Asp Asn	Thr Thr	Thr Gly	Ser
1625			1630			1635	
Ser Ser	Ser Gly	Val Thr	Leu Gly	Ile Ala	His Leu	Pro Ile	Gly
1640			1645			1650	
Thr Ser	Ser Pro	Ala Glu	Thr Ser	Thr Asn	Met Ala	Leu Glu	Arg
1655			1660			1665	
Arg Ser	Ser Thr	Ala Thr	Val Ser	Met Ala	Gly Thr	Met Gly	Leu
1670			1675			1680	
Leu Val	Thr Ser	Ala Pro	Gly Arg	Ser Ile	Ser Gln	Ser Leu	Gly
1685			1690			1695	
Arg Val	Ser Ser	Val Leu	Ser Glu	Ser Thr	Thr Glu	Gly Val	Thr
1700			1705			1710	
Asp Ser	Ser Lys	Gly Ser	Ser Pro	Arg Leu	Asn Thr	Gln Gly	Asn
1715			1720			1725	
Thr Ala	Leu Ser	Ser Ser	Leu Glu	Pro Ser	Tyr Ala	Glu Gly	Ser
1730			1735			1740	
Gln Met	Ser Thr	Ser Ile	Pro Leu	Thr Ser	Ser Pro	Thr Thr	Pro
1745			1750			1755	
Asp Val	Glu Phe	Ile Gly	Gly Ser	Thr Phe	Trp Thr	Lys Glu	Val
1760			1765			1770	
Thr Thr	Val Met	Thr Ser	Asp Ile	Ser Lys	Ser Ser	Ala Arg	Thr
1775			1780			1785	
Glu Ser	Ser Ser	Ala Thr	Leu Met	Ser Thr	Ala Leu	Gly Ser	Thr
1790			1795			1800	
Glu Asn	Thr Gly	Lys Glu	Lys Leu	Arg Thr	Ala Ser	Met Asp	Leu
1805			1810			1815	
Pro Ser	Pro Thr	Pro Ser	Met Glu	Val Thr	Pro Trp	Ile Ser	Leu
1820			1825			1830	
Thr Leu	Ser Asn	Ala Pro	Asn Thr	Thr Asp	Ser Leu	Asp Leu	Ser
1835			1840			1845	
His Gly	Val His	Thr Ser	Ser Ala	Gly Thr	Leu Ala	Thr Asp	Arg

1850	1855	1860
Ser Leu Asn Thr Gly Val Thr	Arg Ala Ser Arg Leu	Glu Asn Gly
1865	1870	1875
Ser Asp Thr Ser Ser Lys Ser	Leu Ser Met Gly Asn	Ser Thr His
1880	1885	1890
Thr Ser Met Thr Tyr Thr Glu	Lys Ser Glu Val Ser	Ser Ser Ile
1895	1900	1905
His Pro Arg Pro Glu Thr Ser	Ala Pro Gly Ala Glu	Thr Thr Leu
1910	1915	1920
Thr Ser Thr Pro Gly Asn Arg	Ala Ile Ser Leu Thr	Leu Pro Phe
1925	1930	1935
Ser Ser Ile Pro Val Glu Glu	Val Ile Ser Thr Gly	Ile Thr Ser
1940	1945	1950
Gly Pro Asp Ile Asn Ser Ala	Pro Met Thr His Ser	Pro Ile Thr
1955	1960	1965
Pro Pro Thr Ile Val Trp Thr	Ser Thr Gly Thr Ile	Glu Gln Ser
1970	1975	1980
Thr Gln Pro Leu His Ala Val	Ser Ser Glu Lys Val	Ser Val Gln
1985	1990	1995
Thr Gln Ser Thr Pro Tyr Val	Asn Ser Val Ala Val	Ser Ala Ser
2000	2005	2010
Pro Thr His Glu Asn Ser Val	Ser Ser Gly Ser Ser	Thr Ser Ser
2015	2020	2025
Pro Tyr Ser Ser Ala Ser Leu	Glu Ser Leu Asp Ser	Thr Ile Ser
2030	2035	2040
Arg Arg Asn Ala Ile Thr Ser	Trp Leu Trp Asp Leu	Thr Thr Ser
2045	2050	2055
Leu Pro Thr Thr Thr Trp Pro	Ser Thr Ser Leu Ser	Glu Ala Leu
2060	2065	2070
Ser Ser Gly His Ser Gly Val	Ser Asn Pro Ser Ser	Thr Thr Thr
2075	2080	2085

Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala Ser Thr Ser Ala Ala Lys Gln

2090 2095 2100

Arg Asn Pro Glu Thr Glu Thr His Gly Pro Gln Asn Thr Ala Ala

2105 2110 2115

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

2120 2125 2130

Thr Pro Val Gly Ala Ser Ile Ser Ser Glu Val Pro Leu Pro Met

2135 2140 2145

Ala Ile Thr Ser Arg Ser Asp Val Ser Gly Leu Thr Ser Glu Ser

2150 2155 2160

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

2165 2170 2175

Leu Thr Arg Thr Ile Ser Leu Pro Thr Ser Glu Ser Leu Val Ser

2180 2185 2190

Phe Arg Met Asn Lys Asp Pro Trp Thr Val Ser Ile Pro Leu Gly

2195 2200 2205

Ser His Pro Thr Thr Asn Thr Glu Thr Ser Ile Pro Val Asn Ser

2210 2215 2220

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

2225 2230 2235

Thr Pro Ser Asp Gly Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe Ser

2240 2245 2250

Pro Ser Pro Asp Thr Glu Val Thr Thr Ile Ser His Phe Pro Glu

2255 2260 2265

Lys Thr Thr His Ser Phe Arg Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu

2270 2275 2280

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

2285 2290 2295

Ala Met Ser Thr Lys Pro Thr Gly Ala Ser Pro Ser Ile Thr Leu

2300 2305 2310

Gly Glu Arg Arg Thr Ile Thr Ser Ala Ala Pro Thr Thr Ser Pro

2315	2320	2325
Ile Val Leu Thr Ala Ser Phe	Thr Glu Thr Ser Thr	Val Ser Leu
2330	2335	2340
Asp Asn Glu Thr Thr Val Lys	Thr Ser Asp Ile Leu	Asp Ala Arg
2345	2350	2355
Lys Thr Asn Glu Leu Pro Ser	Asp Ser Ser Ser Ser	Ser Asp Leu
2360	2365	2370
Ile Asn Thr Ser Ile Ala Ser	Ser Thr Met Asp Val	Thr Lys Thr
2375	2380	2385
Ala Ser Ile Ser Pro Thr Ser	Ile Ser Gly Met Thr	Ala Ser Ser
2390	2395	2400
Ser Pro Ser Leu Phe Ser Ser	Asp Arg Pro Gln Val	Pro Thr Ser
2405	2410	2415
Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala	Thr Ser Pro Ser Val	Ser Ser Asn
2420	2425	2430
Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Gly	Ser Asn Val Gly Gly	Thr Pro Ser
2435	2440	2445
Thr Leu Pro Pro Phe Thr Ile	Thr His Pro Val Glu	Thr Ser Ser
2450	2455	2460
Ala Leu Leu Ala Trp Ser Arg	Pro Val Arg Thr Phe	Ser Thr Met
2465	2470	2475
Val Ser Thr Asp Thr Ala Ser	Gly Glu Asn Pro Thr	Ser Ser Asn
2480	2485	2490
Ser Val Val Thr Ser Val Pro	Ala Pro Gly Thr Trp	Thr Ser Val
2495	2500	2505
Gly Ser Thr Thr Asp Leu Pro	Ala Met Gly Phe Leu	Lys Thr Ser
2510	2515	2520
Pro Ala Gly Glu Ala His Ser	Leu Leu Ala Ser Thr	Ile Glu Pro
2525	2530	2535
Ala Thr Ala Phe Thr Pro His	Leu Ser Ala Ala Val	Val Thr Gly
2540	2545	2550

Ser Ser Ala Thr Ser Glu Ala Ser Leu Leu Thr Thr Ser Glu Ser		
2555	2560	2565
Lys Ala Ile His Ser Ser Pro Gln Thr Pro Thr Thr Pro Thr Ser		
2570	2575	2580
Gly Ala Asn Trp Glu Thr Ser Ala Thr Pro Glu Ser Leu Leu Val		
2585	2590	2595
Val Thr Glu Thr Ser Asp Thr Thr Leu Thr Ser Lys Ile Leu Val		
2600	2605	2610
Thr Asp Thr Ile Leu Phe Ser Thr Val Ser Thr Pro Pro Ser Lys		
2615	2620	2625
Phe Pro Ser Thr Gly Thr Leu Ser Gly Ala Ser Phe Pro Thr Leu		
2630	2635	2640
Leu Pro Asp Thr Pro Ala Ile Pro Leu Thr Ala Thr Glu Pro Thr		
2645	2650	2655
Ser Ser Leu Ala Thr Ser Phe Asp Ser Thr Pro Leu Val Thr Ile		
2660	2665	2670
Ala Ser Asp Ser Leu Gly Thr Val Pro Glu Thr Thr Leu Thr Met		
2675	2680	2685
Ser Glu Thr Ser Asn Gly Asp Ala Leu Val Leu Lys Thr Val Ser		
2690	2695	2700
Asn Pro Asp Arg Ser Ile Pro Gly Ile Thr Ile Gln Gly Val Thr		
2705	2710	2715
Glu Ser Pro Leu His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Lys Ile Val		
2720	2725	2730
Ala Pro Arg Asn Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val Ala Leu		
2735	2740	2745
Ser Thr Leu Pro Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe Ser Gln		
2750	2755	2760
Ser Ser Glu Asn Ser Glu Thr Thr Ala Leu Val Asp Ser Ser Ala		
2765	2770	2775
Gly Leu Glu Arg Ala Ser Val Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln		

2780	2785	2790
Gly Met Ala Ser Ser Gly Gly Ile Arg Ser Gly Ser Thr His Ser		
2795	2800	2805
Thr Gly Thr Lys Thr Phe Ser Ser Leu Pro Leu Thr Met Asn Pro		

2810	2815	2820
Gly Glu Val Thr Ala Met Ser Glu Ile Thr Thr Asn Arg Leu Thr		
2825	2830	2835
Ala Thr Gln Ser Thr Ala Pro Lys Gly Ile Pro Val Lys Pro Thr		
2840	2845	2850
Ser Ala Glu Ser Gly Leu Leu Thr Pro Val Ser Ala Ser Ser Ser		
2855	2860	2865
Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Leu Thr Thr Ala Pro Pro Thr Trp		

2870	2875	2880
Gly Ile Pro Gln Ser Thr Leu Thr Phe Glu Phe Ser Glu Val Pro		
2885	2890	2895
Ser Leu Asp Thr Lys Ser Ala Ser Leu Pro Thr Pro Gly Gln Ser		
2900	2905	2910
Leu Asn Thr Ile Pro Asp Ser Asp Ala Ser Thr Ala Ser Ser Ser		
2915	2920	2925
Leu Ser Lys Ser Pro Glu Lys Asn Pro Arg Ala Arg Met Met Thr		

2930	2935	2940
Ser Thr Lys Ala Ile Ser Ala Ser Ser Phe Gln Ser Thr Gly Phe		
2945	2950	2955
Thr Glu Thr Pro Glu Gly Ser Ala Ser Pro Ser Met Ala Gly His		
2960	2965	2970
Glu Pro Arg Val Pro Thr Ser Gly Thr Gly Asp Pro Arg Tyr Ala		
2975	2980	2985
Ser Glu Ser Met Ser Tyr Pro Asp Pro Ser Lys Ala Ser Ser Ala		

2990	2995	3000
Met Thr Ser Thr Ser Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu Phe Ser		
3005	3010	3015

Thr Gly Gln Ala Ala Arg Ser Gly Ser Ser Ser Ser Pro Ile Ser		
3020	3025	3030
Leu Ser Thr Glu Lys Glu Thr Ser Phe Leu Ser Pro Thr Ala Ser		
3035	3040	3045
Thr Ser Arg Lys Thr Ser Leu Phe Leu Gly Pro Ser Met Ala Arg		
3050	3055	3060
Gln Pro Asn Ile Leu Val His Leu Gln Thr Ser Ala Leu Thr Leu		
3065	3070	3075
Ser Pro Thr Ser Thr Leu Asn Met Ser Gln Glu Glu Pro Pro Glu		
3080	3085	3090
Leu Thr Ser Ser Gln Thr Ile Ala Glu Glu Glu Gly Thr Thr Ala		
3095	3100	3105
Glu Thr Gln Thr Leu Thr Phe Thr Pro Ser Glu Thr Pro Thr Ser		
3110	3115	3120
Leu Leu Pro Val Ser Ser Pro Thr Glu Pro Thr Ala Arg Arg Lys		
3125	3130	3135
Ser Ser Pro Glu Thr Trp Ala Ser Ser Ile Ser Val Pro Ala Lys		
3140	3145	3150
Thr Ser Leu Val Glu Thr Thr Asp Gly Thr Leu Val Thr Thr Ile		
3155	3160	3165
Lys Met Ser Ser Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ser Thr Trp Pro Ala		
3170	3175	3180
Pro Ala Glu Glu Thr Gly Ser Ser Pro Ala Gly Thr Ser Pro Gly		
3185	3190	3195
Ser Pro Glu Met Ser Thr Thr Leu Lys Ile Met Ser Ser Lys Glu		
3200	3205	3210
Pro Ser Ile Ser Pro Glu Ile Arg Ser Thr Val Arg Asn Ser Pro		
3215	3220	3225
Trp Lys Thr Pro Glu Thr Thr Val Pro Met Glu Thr Thr Val Glu		
3230	3235	3240
Pro Val Thr Leu Gln Ser Thr Ala Leu Gly Ser Gly Ser Thr Ser		

3245	3250	3255
Ile Ser His Leu Pro Thr	Gly Thr Thr Ser Pro Thr	Lys Ser Pro
3260	3265	3270
Thr Glu Asn Met Leu Ala Thr	Glu Arg Val Ser Leu	Ser Pro Ser
3275	3280	3285
Pro Pro Glu Ala Trp Thr Asn	Leu Tyr Ser Gly Thr	Pro Gly Gly
3290	3295	3300
Thr Arg Gln Ser Leu Ala Thr	Met Ser Ser Val Ser	Leu Glu Ser
3305	3310	3315
Pro Thr Ala Arg Ser Ile Thr	Gly Thr Gly Gln Gln	Ser Ser Pro
3320	3325	3330
Glu Leu Val Ser Lys Thr Thr	Gly Met Glu Phe Ser	Met Trp His
3335	3340	3345
Gly Ser Thr Gly Gly Thr Thr	Gly Asp Thr His Val	Ser Leu Ser
3350	3355	3360
Thr Ser Ser Asn Ile Leu Glu	Asp Pro Val Thr Ser	Pro Asn Ser
3365	3370	3375
Val Ser Ser Leu Thr Asp Lys	Ser Lys His Lys Thr	Glu Thr Trp
3380	3385	3390
Val Ser Thr Thr Ala Ile Pro	Ser Thr Val Leu Asn	Asn Lys Ile
3395	3400	3405
Met Ala Ala Glu Gln Gln Thr	Ser Arg Ser Val Asp	Glu Ala Tyr
3410	3415	3420
Ser Ser Thr Ser Ser Trp Ser	Asp Gln Thr Ser Gly	Ser Asp Ile
3425	3430	3435
Thr Leu Gly Ala Ser Pro Asp	Val Thr Asn Thr Leu	Tyr Ile Thr
3440	3445	3450
Ser Thr Ala Gln Thr Thr Ser	Leu Val Ser Leu Pro	Ser Gly Asp
3455	3460	3465
Gln Gly Ile Thr Ser Leu Thr	Asn Pro Ser Gly Gly	Lys Thr Ser
3470	3475	3480

Ser Ala	Ser Ser Val Thr Ser	Pro Ser Ile Gly Leu	Glu Thr Leu
3485	3490	3495	
Arg Ala	Asn Val Ser Ala Val	Lys Ser Asp Ile Ala	Pro Thr Ala
3500	3505	3510	
Gly His	Leu Ser Gln Thr Ser	Ser Pro Ala Glu Val	Ser Ile Leu
3515	3520	3525	
Asp Val	Thr Thr Ala Pro Thr	Pro Gly Ile Ser Thr	Thr Ile Thr
3530	3535	3540	
Thr Met	Gly Thr Asn Ser Ile	Ser Thr Thr Thr Pro	Asn Pro Glu
3545	3550	3555	
Val Gly	Met Ser Thr Met Asp	Ser Thr Pro Ala Thr	Glu Arg Arg
3560	3565	3570	
Thr Thr	Ser Thr Glu His Pro	Ser Thr Trp Ser Ser	Thr Ala Ala
3575	3580	3585	
Ser Asp	Ser Trp Thr Val Thr	Asp Met Thr Ser Asn	Leu Lys Val
3590	3595	3600	
Ala Arg	Ser Pro Gly Thr Ile	Ser Thr Met His Thr	Thr Ser Phe
3605	3610	3615	
Leu Ala	Ser Ser Thr Glu Leu	Asp Ser Met Ser Thr	Pro His Gly
3620	3625	3630	
Arg Ile	Thr Val Ile Gly Thr	Ser Leu Val Thr Pro	Ser Ser Asp
3635	3640	3645	
Ala Ser	Ala Val Lys Thr Glu	Thr Ser Thr Ser Glu	Arg Thr Leu
3650	3655	3660	
Ser Pro	Ser Asp Thr Thr Ala	Ser Thr Pro Ile Ser	Thr Phe Ser
3665	3670	3675	
Arg Val	Gln Arg Met Ser Ile	Ser Val Pro Asp Ile	Leu Ser Thr
3680	3685	3690	
Ser Trp	Thr Pro Ser Ser Thr	Glu Ala Glu Asp Val	Pro Val Ser
3695	3700	3705	
Met Val	Ser Thr Asp His Ala	Ser Thr Lys Thr Asp	Pro Asn Thr

3710	3715	3720
Pro Leu Ser Thr Phe Leu Phe	Asp Ser Leu Ser Thr	Leu Asp Trp
3725	3730	3735
Asp Thr Gly Arg Ser Leu Ser	Ser Ala Thr Ala Thr	Thr Ser Ala
3740	3745	3750
Pro Gln Gly Ala Thr Thr Pro	Gln Glu Leu Thr Leu	Glu Thr Met
3755	3760	3765
Ile Ser Pro Ala Thr Ser Gln	Leu Pro Phe Ser Ile	Gly His Ile

3770	3775	3780
Thr Ser Ala Val Thr Pro Ala	Ala Met Ala Arg Ser	Ser Gly Val
3785	3790	3795
Thr Phe Ser Arg Pro Asp Pro	Thr Ser Lys Lys Ala	Glu Gln Thr
3800	3805	3810
Ser Thr Gln Leu Pro Thr Thr	Thr Ser Ala His Pro	Gly Gln Val
3815	3820	3825
Pro Arg Ser Ala Ala Thr Thr	Leu Asp Val Ile Pro	His Thr Ala

3830	3835	3840
Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe	Gln Arg Gln Gly Gln	Thr Ala Leu
3845	3850	3855
Thr Thr Glu Ala Arg Ala Thr	Ser Asp Ser Trp Asn	Glu Lys Glu
3860	3865	3870
Lys Ser Thr Pro Ser Ala Pro	Trp Ile Thr Glu Met	Met Asn Ser
3875	3880	3885
Val Ser Glu Asp Thr Ile Lys	Glu Val Thr Ser Ser	Ser Ser Val

3890	3895	3900
Leu Arg Thr Leu Asn Thr Leu	Asp Ile Asn Leu Glu	Ser Gly Thr
3905	3910	3915
Thr Ser Ser Pro Ser Trp Lys	Ser Ser Pro Tyr Glu	Arg Ile Ala
3920	3925	3930
Pro Ser Glu Ser Thr Thr Asp	Lys Glu Ala Ile His	Pro Ser Thr
3935	3940	3945

Asn Thr Val Glu Thr Thr Gly Trp Val Thr Ser Ser Glu His Ala

3950 3955 3960

Ser His Ser Thr Ile Pro Ala His Ser Ala Ser Ser Lys Leu Thr

3965 3970 3975

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

3980 3985 3990

Met Ser Thr Thr Thr Trp Pro Glu Ser Thr Arg Ala Arg Thr Glu

3995 4000 4005

Pro Asn Ser Phe Leu Thr Ile Glu Leu Arg Asp Val Ser Pro Tyr

4010 4015 4020

Met Asp Thr Ser Ser Thr Thr Gln Thr Ser Ile Ile Ser Ser Pro

4025 4030 4035

Gly Ser Thr Ala Ile Thr Lys Gly Pro Arg Thr Glu Ile Thr Ser

4040 4045 4050

Ser Lys Arg Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Gln Ser Met Arg Ser

4055 4060 4065

Ser Asp Ser Pro Ser Glu Ala Ile Thr Arg Leu Ser Asn Phe Pro

4070 4075 4080

Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu Ala Met Gln Thr Ser

4085 4090 4095

Pro Pro Gly Ala Thr Ser Leu Ser Ala Pro Thr Leu Asp Thr Ser

4100 4105 4110

Ala Thr Ala Ser Trp Thr Gly Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg

4115 4120 4125

Phe Thr Tyr Ser Glu Lys Thr Thr Leu Phe Ser Lys Gly Pro Glu

4130 4135 4140

Asp Thr Ser Gln Pro Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser

4145 4150 4155

Ser Ser Ser Leu Val Pro Ile His Ala Thr Thr Ser Pro Ser Asn

4160 4165 4170

Ile Leu Leu Thr Ser Gln Gly His Ser Pro Ser Ser Thr Pro Pro

4175 4180 4185
Val Thr Ser Val Phe Leu Ser Glu Thr Ser Gly Leu Gly Lys Thr

4190 4195 4200
Thr Asp Met Ser Arg Ile Ser Leu Glu Pro Gly Thr Ser Leu Pro

4205 4210 4215
Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ala Gly Glu Ala Leu Ser Thr Tyr Glu

4220 4225 4230
Ala Ser Arg Asp Thr Lys Ala Ile His His Ser Ala Asp Thr Ala

4235 4240 4245
Val Thr Asn Met Glu Ala Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Pro Ile Pro

4250 4255 4260
Gly His Thr Lys Pro Ser Lys Ala Thr Ser Pro Leu Val Thr Ser

4265 4270 4275
His Ile Met Gly Asp Ile Thr Ser Ser Thr Ser Val Phe Gly Ser

4280 4285 4290
Ser Glu Thr Thr Glu Ile Glu Thr Val Ser Ser Val Asn Gln Gly

4295 4300 4305
Leu Gln Glu Arg Ser Thr Ser Gln Val Ala Ser Ser Ala Thr Glu

4310 4315 4320
Thr Ser Thr Val Ile Thr His Val Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr

4325 4330 4335
His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe Ser Ser Gly Thr Ser Ile

4340 4345 4350
Ser Ser Pro His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe Thr Asp

4355 4360 4365
Val Ser Thr Asn Pro Ser Thr Ser Leu Ile Met Thr Glu Ser Ser

4370 4375 4380
Gly Val Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Thr Gly Ala Ala Thr

4385 4390 4395
Gln Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Thr Met Pro Tyr Leu Thr

4400 4405 4410

Glu Thr	Pro Leu Ala Val Thr	Pro Asp Phe Met Gln	Ser Glu Lys
4415	4420	4425	
Thr Thr	Leu Ile Ser Lys Gly	Pro Lys Asp Val Ser	Trp Thr Ser
4430	4435	4440	
Pro Pro	Ser Val Ala Glu Thr	Ser Tyr Pro Ser Ser	Leu Thr Pro
4445	4450	4455	
Phe Leu	Val Thr Thr Ile Pro	Pro Ala Thr Ser Thr	Leu Gln Gly
4460	4465	4470	
Gln His	Thr Ser Ser Pro Val	Ser Ala Thr Ser Val	Leu Thr Ser
4475	4480	4485	
Gly Leu	Val Lys Thr Thr Asp	Met Leu Asn Thr Ser	Met Glu Pro
4490	4495	4500	
Val Thr	Asn Ser Pro Gln Asn	Leu Asn Asn Pro Ser	Asn Glu Ile
4505	4510	4515	
Leu Ala	Thr Leu Ala Ala Thr	Thr Asp Ile Glu Thr	Ile His Pro
4520	4525	4530	
Ser Ile	Asn Lys Ala Val Thr	Asn Met Gly Thr Ala	Ser Ser Ala
4535	4540	4545	
His Val	Leu His Ser Thr Leu	Pro Val Ser Ser Glu	Pro Ser Thr
4550	4555	4560	
Ala Thr	Ser Pro Met Val Pro	Ala Ser Ser Met Gly	Asp Ala Leu
4565	4570	4575	
Ala Ser	Ile Ser Ile Pro Gly	Ser Glu Thr Thr Asp	Ile Glu Gly
4580	4585	4590	
Glu Pro	Thr Ser Ser Leu Thr	Ala Gly Arg Lys Glu	Asn Ser Thr
4595	4600	4605	
Leu Gln	Glu Met Asn Ser Thr	Thr Glu Ser Asn Ile	Ile Leu Ser
4610	4615	4620	
Asn Val	Ser Val Gly Ala Ile	Thr Glu Ala Thr Lys	Met Glu Val
4625	4630	4635	
Pro Ser	Phe Asp Ala Thr Phe	Ile Pro Thr Pro Ala	Gln Ser Thr

4640	4645	4650
Lys Phe Pro Asp Ile Phe Ser Val Ala Ser Ser Arg Leu Ser Asn		
4655	4660	4665
Ser Pro Pro Met Thr Ile Ser Thr His Met Thr Thr Thr Gln Thr		
4670	4675	4680
Gly Ser Ser Gly Ala Thr Ser Lys Ile Pro Leu Ala Leu Asp Thr		
4685	4690	4695
Ser Thr Leu Glu Thr Ser Ala Gly Thr Pro Ser Val Val Thr Glu		
4700	4705	4710
Gly Phe Ala His Ser Lys Ile Thr Thr Ala Met Asn Asn Asp Val		
4715	4720	4725
Lys Asp Val Ser Gln Thr Asn Pro Pro Phe Gln Asp Glu Ala Ser		
4730	4735	4740
Ser Pro Ser Ser Gln Ala Pro Val Leu Val Thr Thr Leu Pro Ser		
4745	4750	4755
Ser Val Ala Phe Thr Pro Gln Trp His Ser Thr Ser Ser Pro Val		
4760	4765	4770
Ser Met Ser Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val Lys Thr Ala Gly		
4775	4780	4785
Lys Val Asp Thr Ser Leu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gln Ser		
4790	4795	4800
Met Ser Asn Thr Leu Asp Asp Ile Ser Val Thr Ser Ala Ala Thr		
4805	4810	4815
Thr Asp Ile Glu Thr Thr His Pro Ser Ile Asn Thr Val Val Thr		
4820	4825	4830
Asn Val Gly Thr Thr Gly Ser Ala Phe Glu Ser His Ser Thr Val		
4835	4840	4845
Ser Ala Tyr Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Asn Val Thr		
4850	4855	4860
Thr Ser Thr Met Glu Asp Thr Thr Ile Ser Arg Ser Ile Pro Lys		
4865	4870	4875

Ser Ser Lys Thr Thr Arg Thr	Glu Thr Glu Thr Thr	Ser Ser Leu
4880	4885	4890
Thr Pro Lys Leu Arg Glu Thr	Ser Ile Ser Gln Glu	Ile Thr Ser
4895	4900	4905
Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val	Pro Tyr Lys Glu Leu	Thr Gly Ala
4910	4915	4920
Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr	Asp Val Thr Ser Ser	Ser Ser Thr
4925	4930	4935
Ser Phe Pro Gly Pro Asp Gln	Ser Thr Val Ser Leu	Asp Ile Ser
4940	4945	4950
Thr Glu Thr Asn Thr Arg Leu	Ser Thr Ser Pro Ile	Met Thr Glu
4955	4960	4965
Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr	Thr Gln Thr Gly Pro	His Gly Ala
4970	4975	4980
Thr Ser Gln Asp Thr Phe Thr	Met Asp Pro Ser Asn	Thr Thr Pro
4985	4990	4995
Gln Ala Gly Ile His Ser Ala	Met Thr His Gly Phe	Ser Gln Leu
5000	5005	5010
Asp Val Thr Thr Leu Met Ser	Arg Ile Pro Gln Asp	Val Ser Trp
5015	5020	5025
Thr Ser Pro Pro Ser Val Asp	Lys Thr Ser Ser Pro	Ser Ser Phe
5030	5035	5040
Leu Ser Ser Pro Ala Met Thr	Thr Pro Ser Leu Ile	Ser Ser Thr
5045	5050	5055
Leu Pro Glu Asp Lys Leu Ser	Ser Pro Met Thr Ser	Leu Leu Thr
5060	5065	5070
Ser Gly Leu Val Lys Ile Thr	Asp Ile Leu Arg Thr	Arg Leu Glu
5075	5080	5085
Pro Val Thr Ser Ser Leu Pro	Asn Phe Ser Ser Thr	Ser Asp Lys
5090	5095	5100
Ile Leu Ala Thr Ser Lys Asp	Ser Lys Asp Thr Lys	Glu Ile Phe

5105	5110	5115
Pro Ser Ile Asn Thr Glu Glu Thr Asn Val Lys Ala Asn Asn Ser		
5120	5125	5130
Gly His Glu Ser His Ser Pro Ala Leu Ala Asp Ser Glu Thr Pro		
5135	5140	5145
Lys Ala Thr Thr Gln Met Val Ile Thr Thr Thr Val Gly Asp Pro		

5150	5155	5160
Ala Pro Ser Thr Ser Met Pro Val His Gly Ser Ser Glu Thr Thr		
5165	5170	5175
Asn Ile Lys Arg Glu Pro Thr Tyr Phe Leu Thr Pro Arg Leu Arg		
5180	5185	5190
Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu Ser Ser Phe Pro Thr Asp Thr Ser		
5195	5200	5205
Phe Leu Leu Ser Lys Val Pro Thr Gly Thr Ile Thr Glu Val Ser		

5210	5215	5220
Ser Thr Gly Val Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Thr Pro Asp His		
5225	5230	5235
Asp Lys Ser Thr Val Pro Pro Asp Thr Phe Thr Gly Glu Ile Pro		
5240	5245	5250
Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile Lys Thr Lys Ser Ala Glu Met Thr		
5255	5260	5265
Ile Thr Thr Gln Ala Ser Pro Pro Glu Ser Ala Ser His Ser Thr		

5270	5275	5280
Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu Ser Gln Gly Gly Thr His		
5285	5290	5295
Ser Thr Val Thr Gln Gly Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr Leu		
5300	5305	5310
Met Gly Met Gly Pro Gly Asn Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro		
5315	5320	5325
Val Glu Glu Thr Ser Ser Val Ser Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala		

5330	5335	5340
------	------	------

Met Thr Ser Pro Ser Pro Val	Ser Ser Thr Ser Pro	Gln Ser Ile
5345	5350	5355
Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val	Thr Ala Leu Pro Thr	Ser Val Leu
5360	5365	5370
Val Thr Thr Thr Asp Val Leu	Gly Thr Thr Ser Pro	Glu Ser Val
5375	5380	5385
Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu	Ser Ser Ile Thr His	Glu Arg Pro
5390	5395	5400
Ala Thr Tyr Lys Asp Thr Ala	His Thr Glu Ala Ala	Met His His
5405	5410	5415
Ser Thr Asn Thr Ala Val Thr	Asn Val Gly Thr Ser	Gly Ser Gly
5420	5425	5430
His Lys Ser Gln Ser Ser Val	Leu Ala Asp Ser Glu	Thr Ser Lys
5435	5440	5445
Ala Thr Pro Leu Met Ser Thr	Thr Ser Thr Leu Gly	Asp Thr Ser
5450	5455	5460
Val Ser Thr Ser Thr Pro Asn	Ile Ser Gln Thr Asn	Gln Ile Gln
5465	5470	5475
Thr Glu Pro Thr Ala Ser Leu	Ser Pro Arg Leu Arg	Glu Ser Ser
5480	5485	5490
Thr Ser Glu Lys Thr Ser Ser	Thr Thr Glu Thr Asn	Thr Ala Phe
5495	5500	5505
Ser Tyr Val Pro Thr Gly Ala	Ile Thr Gln Ala Ser	Arg Thr Glu
5510	5515	5520
Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser	Ile Ser Asp Leu Asp	Arg Pro Thr
5525	5530	5535
Ile Ala Pro Asp Ile Ser Thr	Gly Met Ile Thr Arg	Leu Phe Thr
5540	5545	5550
Ser Pro Ile Met Thr Lys Ser	Ala Glu Met Thr Val	Thr Thr Gln
5555	5560	5565
Thr Thr Thr Pro Gly Ala Thr	Ser Gln Gly Ile Leu	Pro Trp Asp

5570	5575	5580
Thr Ser Thr Thr Leu Phe Gln Gly Gly Thr His Ser Thr Val Ser		
5585	5590	5595
Gln Gly Phe Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Arg Ser Arg Thr		
5600	5605	5610
Pro Gly Asp Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro Val Glu Glu Thr		
5615	5620	5625
Ser Ser Gly Phe Ser Leu Met Ser Pro Ser Met Thr Ser Pro Ser		
5630	5635	5640
Pro Val Ser Ser Thr Ser Pro Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Leu		
5645	5650	5655
Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr Ser Val Leu Val Thr Thr Thr Asn		
5660	5665	5670
Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro Glu Pro Val Thr Ser Ser Pro Pro		
5675	5680	5685
Asn Leu Ser Ser Pro Thr Gln Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp		
5690	5695	5700
Thr Ala His Thr Glu Ala Met His Ala Ser Met His Thr Asn Thr		
5705	5710	5715
Ala Val Ala Asn Val Gly Thr Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln		
5720	5725	5730
Ser Ser Val Pro Ala Asp Ser His Thr Ser Lys Ala Thr Ser Pro		
5735	5740	5745
Met Gly Ile Thr Phe Ala Met Gly Asp Thr Ser Val Ser Thr Ser		
5750	5755	5760
Thr Pro Ala Phe Phe Glu Thr Arg Ile Gln Thr Glu Ser Thr Ser		
5765	5770	5775
Ser Leu Ile Pro Gly Leu Arg Asp Thr Arg Thr Ser Glu Glu Ile		
5780	5785	5790
Asn Thr Val Thr Glu Thr Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Thr		
5795	5800	5805

Thr Thr Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile Thr Ser Ser

5810 5815 5820

Arg Thr Thr Ile Ser Gly Pro Asp His Ser Lys Met Ser Pro Tyr

5825 5830 5835

Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Ser Thr Phe Pro Phe Val

5840 5845 5850

Thr Gly Ser Thr Glu Met Ala Ile Thr Asn Gln Thr Gly Pro Ile

5855 5860 5865

Gly Thr Ile Ser Gln Ala Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Ser Thr

5870 5875 5880

Ala Ser Trp Glu Gly Thr His Ser Pro Val Thr Gln Arg Phe Pro

5885 5890 5895

His Ser Glu Glu Thr Thr Thr Met Ser Arg Ser Thr Lys Gly Val

5900 5905 5910

Ser Trp Gln Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Pro Ser

5915 5920 5925

Ser Pro Val Pro Leu Pro Ala Ile Thr Ser His Ser Ser Leu Tyr

5930 5935 5940

Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Pro Thr Ser Ala Leu Pro Val Thr

5945 5950 5955

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

5960 5965 5970

Thr His Ser Glu Leu Val Thr Ser Ser Leu Pro Ser Ala Ser Ser

5975 5980 5985

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

5990 5995 6000

Thr Ile His Phe Ser Glu Asn Thr Ala Glu Thr Asn Met Gly Thr

6005 6010 6015

Thr Asn Ser Met His Lys Leu His Ser Ser Val Ser Ile His Ser

6020 6025 6030

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

6035 6040 6045
 Glu Asp Ala Ile Val Ser Thr Ser Thr Pro Gly Ser Pro Glu Thr

6050 6055 6060
 Lys Asn Val Asp Arg Asp Ser Thr Ser Pro Leu Thr Pro Glu Leu

6065 6070 6075
 Lys Glu Asp Ser Thr Ala Leu Val Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser

6080 6085 6090
 Asn Thr Val Phe Ser Ser Val Ser Leu Asp Ala Ala Thr Glu Val

6095 6100 6105
 Ser Arg Ala Glu Val Thr Tyr Tyr Asp Pro Thr Phe Met Pro Ala

6110 6115 6120
 Ser Ala Gln Ser Thr Lys Ser Pro Asp Ile Ser Pro Glu Ala Ser

6125 6130 6135
 Ser Ser His Ser Asn Ser Pro Pro Leu Thr Ile Ser Thr His Lys

6140 6145 6150
 Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly Pro Ser Gly Val Thr Ser Leu Gly

6155 6160 6165
 Gln Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Ile Ala Thr Ser Ala Gly Thr

6170 6175 6180
 Pro Ser Ala Arg Thr Gln Asp Phe Val Asp Ser Glu Thr Thr Ser

6185 6190 6195
 Val Met Asn Asn Asp Leu Asn Asp Val Leu Lys Thr Ser Pro Phe

6200 6205 6210
 Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu Ser Ser Gln Ala Pro Leu Leu

6215 6220 6225
 Val Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu Gln Glu His

6230 6235 6240
 Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser Val Thr Ser Val Pro Thr Pro Thr

6245 6250 6255
 Leu Ala Lys Ile Thr Asp Met Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val Thr

6260 6265 6270

Arg Ser Pro Gln Asn Leu Arg Asn Thr Leu Ala Thr Ser Glu Ala		
6275	6280	6285
Thr Thr Asp Thr His Thr Met His Pro Ser Ile Asn Thr Ala Val		
6290	6295	6300
Ala Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr		
6305	6310	6315
Val Ser Pro Asp Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val		
6320	6325	6330
Ile Thr Ser Thr Ser Gly Asp Ser Ile Val Ser Thr Ser Met Pro		
6335	6340	6345
Arg Ser Ser Ala Met Lys Lys Ile Glu Ser Glu Thr Thr Phe Ser		
6350	6355	6360
Leu Ile Phe Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Lys Ile Gly		
6365	6370	6375
Ser Ser Ser Asp Thr Ser Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala		
6380	6385	6390
Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Leu Thr Ser Ser Ser Arg		
6395	6400	6405
Thr Ser Ile Gln Gly Thr Glu Lys Pro Thr Met Ser Pro Asp Thr		
6410	6415	6420
Ser Thr Arg Ser Val Thr Met Leu Ser Thr Phe Ala Gly Leu Thr		
6425	6430	6435
Lys Ser Glu Glu Arg Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly Pro His Arg		
6440	6445	6450
Ala Thr Ser Gln Gly Thr Leu Thr Trp Asp Thr Ser Ile Thr Thr		
6455	6460	6465
Ser Gln Ala Gly Thr His Ser Ala Met Thr His Gly Phe Ser Gln		
6470	6475	6480
Leu Asp Leu Ser Thr Leu Thr Ser Arg Val Pro Glu Tyr Ile Ser		
6485	6490	6495
Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser Ser		

6500	6505	6510
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Ile Thr Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr		
6515	6520	6525
Thr Leu Pro Glu Ser Arg Pro Ser Ser Pro Val His Leu Thr Ser		

6530	6535	6540
Leu Pro Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Ala Ser		
6545	6550	6555
Val Ala Ser Leu Pro Pro Asn Leu Gly Ser Thr Ser His Lys Ile		
6560	6565	6570
Pro Thr Thr Ser Glu Asp Ile Lys Asp Thr Glu Lys Met Tyr Pro		
6575	6580	6585
Ser Thr Asn Ile Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Thr Ser Glu		

6590	6595	6600
Lys Glu Ser Tyr Ser Ser Val Pro Ala Tyr Ser Glu Pro Pro Lys		
6605	6610	6615
Val Thr Ser Pro Met Val Thr Ser Phe Asn Ile Arg Asp Thr Ile		
6620	6625	6630
Val Ser Thr Ser Met Pro Gly Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu		
6635	6640	6645
Met Glu Ser Thr Phe Ser Leu Ala His Gly Leu Lys Gly Thr Ser		

6650	6655	6660
Thr Ser Gln Asp Pro Ile Val Ser Thr Glu Lys Ser Ala Val Leu		
6665	6670	6675
His Lys Leu Thr Thr Gly Ala Thr Glu Thr Ser Arg Thr Glu Val		
6680	6685	6690
Ala Ser Ser Arg Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Asp His Ser Thr		
6695	6700	6705
Glu Ser Pro Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile Pro Ser Leu Pro Ile		

6710	6715	6720
Ser Leu Gly Ile Thr Glu Ser Ser Asn Met Thr Ile Ile Thr Arg		
6725	6730	6735

Thr Gly	Pro Pro	Leu Gly	Ser Thr	Ser Gln	Gly Thr	Phe Thr	Leu
6740			6745			6750	
Asp Thr	Pro Thr	Thr Ser	Ser Ser	Arg Ala	Gly Thr	His Ser	Met Ala
6755			6760			6765	
Thr Gln	Glu Phe	Pro His	Ser Glu	Met Thr	Thr Val	Met Asn	Lys
6770			6775			6780	
Asp Pro	Glu Ile	Leu Ser	Trp Thr	Ile Pro	Pro Ser	Ile Glu	Lys
6785			6790			6795	
Thr Ser	Phe Ser	Ser Ser	Leu Met	Pro Ser	Pro Ala	Met Thr	Ser
6800			6805			6810	
Pro Pro	Val Ser	Ser Thr	Leu Pro	Lys Thr	Ile His	Thr Thr	Pro
6815			6820			6825	
Ser Pro	Met Thr	Ser Leu	Leu Thr	Pro Ser	Leu Val	Met Thr	Thr
6830			6835			6840	
Asp Thr	Leu Gly	Thr Ser	Pro Glu	Pro Thr	Thr Ser	Ser Pro	Pro
6845			6850			6855	
Asn Leu	Ser Ser	Thr Ser	His Glu	Ile Leu	Thr Thr	Asp Glu	Asp
6860			6865			6870	
Thr Thr	Ala Ile	Glu Ala	Met His	Pro Ser	Thr Ser	Thr Ala	Ala
6875			6880			6885	
Thr Asn	Val Glu	Thr Thr	Ser Ser	Gly His	Gly Ser	Gln Ser	Ser
6890			6895			6900	
Val Leu	Ala Asp	Ser Glu	Lys Thr	Lys Ala	Thr Ala	Pro Met	Asp
6905			6910			6915	
Thr Thr	Ser Thr	Met Gly	His Thr	Thr Val	Ser Thr	Ser Met	Ser
6920			6925			6930	
Val Ser	Ser Glu	Thr Thr	Lys Ile	Lys Arg	Glu Ser	Thr Tyr	Ser
6935			6940			6945	
Leu Thr	Pro Gly	Leu Arg	Glu Thr	Ser Ile	Ser Gln	Asn Ala	Ser
6950			6955			6960	
Phe Ser	Thr Asp	Thr Ser	Ile Val	Leu Ser	Glu Val	Pro Thr	Gly

6965	6970	6975
Thr Thr Ala Glu Val Ser Arg	Thr Glu Val Thr Ser	Ser Gly Arg
6980	6985	6990
Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ser	Gln Ser Thr Val Leu	Pro Glu Ile
6995	7000	7005
Ser Thr Arg Thr Met Thr Arg	Leu Phe Ala Ser Pro	Thr Met Thr
7010	7015	7020
Glu Ser Ala Glu Met Thr Ile	Pro Thr Gln Thr Gly	Pro Ser Gly
7025	7030	7035
Ser Thr Ser Gln Asp Thr Leu	Thr Leu Asp Thr Ser	Thr Thr Lys
7040	7045	7050
Ser Gln Ala Lys Thr His Ser	Thr Leu Thr Gln Arg	Phe Pro His
7055	7060	7065
Ser Glu Met Thr Thr Leu Met	Ser Arg Gly Pro Gly	Asp Met Ser
7070	7075	7080
Trp Gln Ser Ser Pro Ser Leu	Glu Asn Pro Ser Ser	Leu Pro Ser
7085	7090	7095
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Thr	Thr Ser Pro Pro Pro	Ile Ser Ser
7100	7105	7110
Thr Leu Pro Val Thr Ile Ser	Ser Ser Pro Leu Pro	Val Thr Ser
7115	7120	7125
Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val	Thr Thr Thr Asp Met	Leu His Thr
7130	7135	7140
Ser Pro Glu Leu Val Thr Ser	Ser Pro Pro Lys Leu	Ser His Thr
7145	7150	7155
Ser Asp Glu Arg Leu Thr Thr	Gly Lys Asp Thr Thr	Asn Thr Glu
7160	7165	7170
Ala Val His Pro Ser Thr Asn	Thr Ala Ala Ser Asn	Val Glu Ile
7175	7180	7185
Pro Ser Ser Gly His Glu Ser	Pro Ser Ser Ala Leu	Ala Asp Ser
7190	7195	7200

Glu Thr Ser Lys Ala Thr Ser	Pro Met Phe Ile Thr	Ser Thr Gln
7205	7210	7215
Glu Asp Thr Thr Val Ala Ile	Ser Thr Pro His Phe	Leu Glu Thr
7220	7225	7230
Ser Arg Ile Gln Lys Glu Ser	Ile Ser Ser Leu Ser	Pro Lys Leu
7235	7240	7245
Arg Glu Thr Gly Ser Ser Val	Glu Thr Ser Ser Ala	Ile Glu Thr
7250	7255	7260
Ser Ala Val Leu Ser Glu Val	Ser Ile Gly Ala Thr	Thr Glu Ile
7265	7270	7275
Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser	Ser Ser Arg Thr Ser	Ile Ser Gly
7280	7285	7290
Ser Ala Glu Ser Thr Met Leu	Pro Glu Ile Ser Thr	Thr Arg Lys
7295	7300	7305
Ile Ile Lys Phe Pro Thr Ser	Pro Ile Leu Ala Glu	Ser Ser Glu
7310	7315	7320
Met Thr Ile Lys Thr Gln Thr	Ser Pro Pro Gly Ser	Thr Ser Glu
7325	7330	7335
Ser Thr Phe Thr Leu Asp Thr	Ser Thr Thr Pro Ser	Leu Val Ile
7340	7345	7350
Thr His Ser Thr Met Thr Gln	Arg Leu Pro His Ser	Glu Ile Thr
7355	7360	7365
Thr Leu Val Ser Arg Gly Ala	Gly Asp Val Pro Arg	Pro Ser Ser
7370	7375	7380
Leu Pro Val Glu Glu Thr Ser	Pro Pro Ser Ser Gln	Leu Ser Leu
7385	7390	7395
Ser Ala Met Ile Ser Pro Ser	Pro Val Ser Ser Thr	Leu Pro Ala
7400	7405	7410
Ser Ser His Ser Ser Ser Ala	Ser Val Thr Ser Leu	Leu Thr Pro
7415	7420	7425
Gly Gln Val Lys Thr Thr Glu	Val Leu Asp Ala Ser	Ala Glu Pro

7430	7435	7440
Glu Thr Ser Ser Pro Pro Ser	Leu Ser Ser Thr Ser	Val Glu Ile
7445	7450	7455
Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr	Thr Asp Thr Glu Lys	Ile His Pro
7460	7465	7470
Phe Ser Asn Thr Ala Val Thr	Lys Val Gly Thr Ser	Ser Ser Gly
7475	7480	7485
His Glu Ser Pro Ser Ser Val	Leu Pro Asp Ser Glu	Thr Thr Lys

7490	7495	7500
Ala Thr Ser Ala Met Gly Thr	Ile Ser Ile Met Gly	Asp Thr Ser
7505	7510	7515
Val Ser Thr Leu Thr Pro Ala	Leu Ser Asn Thr Arg	Lys Ile Gln
7520	7525	7530
Ser Glu Pro Ala Ser Ser Leu	Thr Thr Arg Leu Arg	Glu Thr Ser
7535	7540	7545
Thr Ser Glu Glu Thr Ser Leu	Ala Thr Glu Ala Asn	Thr Val Leu

7550	7555	7560
Ser Lys Val Ser Thr Gly Ala	Thr Thr Glu Val Ser	Arg Thr Glu
7565	7570	7575
Ala Ile Ser Phe Ser Arg Thr	Ser Met Ser Gly Pro	Glu Gln Ser
7580	7585	7590
Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser	Ile Gly Thr Ile Pro	Arg Ile Ser
7595	7600	7605
Ala Ser Ser Val Leu Thr Glu	Ser Ala Lys Met Thr	Ile Thr Thr

7610	7615	7620
Gln Thr Gly Pro Ser Glu Ser	Thr Leu Glu Ser Thr	Leu Asn Leu
7625	7630	7635
Asn Thr Ala Thr Thr Pro Ser	Trp Val Glu Thr His	Ser Ile Val
7640	7645	7650
Ile Gln Gly Phe Pro His Pro	Glu Met Thr Thr Ser	Met Gly Arg
7655	7660	7665

Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp Pro Ser Pro Pro Phe Val Lys Glu

7670

7675

7680

Thr Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Val Thr Ser

7685

7690

7695

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

7700

7705

7710

Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Pro Ala Thr Thr

7715

7720

7725

Thr Asp Ile Leu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Ser Ser

7730

7735

7740

Ser Ser Leu Ser Thr Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys

7745

7750

7755

Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Gly

7760

7765

7770

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

7775

7780

7785

Ser Val Leu Ala Asp Ser Ser Pro Met Cys Thr Thr Ser Thr Met

7790

7795

7800

Gly Asp Thr Ser Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Leu Glu Thr

7805

7810

7815

Arg Arg Ile Gln Thr Glu Leu Ala Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu

7820

7825

7830

Arg Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly Thr Ser Ser Gly Thr Lys Met

7835

7840

7845

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

7850

7855

7860

Ser Lys Glu Asp Val Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr

7865

7870

7875

Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Arg Thr Val Ser Trp Phe Ser Thr

7880

7885

7890

Ser Pro Val Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Met Asn Thr His

7895	7900	7905
Thr Ser Pro Leu Gly Ala Thr	Thr Gln Gly Thr Ser	Thr Leu Asp
7910	7915	7920
Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu	Thr Met Thr His Ser	Thr Ile Ser
7925	7930	7935
Gln Gly Phe Ser His Ser Gln	Met Ser Thr Leu Met	Arg Arg Gly
7940	7945	7950
Pro Glu Asp Val Ser Trp Met	Ser Pro Pro Leu Leu	Glu Lys Thr
7955	7960	7965
Arg Pro Ser Phe Ser Leu Met	Ser Ser Pro Ala Thr	Thr Ser Pro
7970	7975	7980
Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu	Pro Glu Ser Ile Ser	Ser Ser Pro
7985	7990	7995
Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu	Thr Ser Gly Leu Ala	Lys Thr Thr
8000	8005	8010
Asp Met Leu His Lys Ser Ser	Glu Pro Val Thr Asn	Ser Pro Ala
8015	8020	8025
Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val	Glu Ile Leu Ala Thr	Ser Glu Val
8030	8035	8040
Thr Thr Asp Thr Glu Lys Thr	His Pro Ser Ser Asn	Arg Thr Val
8045	8050	8055
Thr Asp Val Gly Thr Ser Ser	Ser Gly His Glu Ser	Thr Ser Phe
8060	8065	8070
Val Leu Ala Asp Ser Gln Thr	Ser Lys Val Thr Ser	Pro Met Val
8075	8080	8085
Ile Thr Ser Thr Met Glu Asp	Thr Ser Val Ser Thr	Ser Thr Pro
8090	8095	8100
Gly Phe Phe Glu Thr Ser Arg	Ile Gln Thr Glu Pro	Thr Ser Ser
8105	8110	8115
Leu Thr Leu Gly Leu Arg Lys	Thr Ser Ser Ser Glu	Gly Thr Ser
8120	8125	8130

Leu Ala Thr Glu Met Ser Thr Val Leu Ser Gly Val Pro Thr Gly		
8135	8140	8145
Ala Thr Ala Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser Ser Ser Arg		
8150	8155	8160
Thr Ser Ile Ser Gly Phe Ala Gln Leu Thr Val Ser Pro Glu Thr		
8165	8170	8175
Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Pro Thr Ser Ser Ile Met Thr		
8180	8185	8190
Glu Ser Ala Glu Met Met Ile Lys Thr Gln Thr Asp Pro Pro Gly		
8195	8200	8205
Ser Thr Pro Glu Ser Thr His Thr Val Asp Ile Ser Thr Thr Pro		
8210	8215	8220
Asn Trp Val Glu Thr His Ser Thr Val Thr Gln Arg Phe Ser His		
8225	8230	8235
Ser Glu Met Thr Thr Leu Val Ser Arg Ser Pro Gly Asp Met Leu		
8240	8245	8250
Trp Pro Ser Gln Ser Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Ala Ser Ser		
8255	8260	8265
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser		
8270	8275	8280
Thr Leu Val Glu Asp Phe Pro Ser Ala Ser Leu Pro Val Thr Ser		
8285	8290	8295
Leu Leu Asn Pro Gly Leu Val Ile Thr Thr Asp Arg Met Gly Ile		
8300	8305	8310
Ser Arg Glu Pro Gly Thr Ser Ser Thr Ser Asn Leu Ser Ser Thr		
8315	8320	8325
Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu Glu Asp Thr Val Asp Thr Glu		
8330	8335	8340
Asp Met Gln Pro Ser Thr His Thr Ala Val Thr Asn Val Arg Thr		
8345	8350	8355
Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Leu Ser Asp Ser		

8360	8365	8370
Glu Thr Pro Lys Ala Thr Ser	Pro Met Gly Thr Thr	Tyr Thr Met
8375	8380	8385
Gly Glu Thr Ser Val Ser Ile	Ser Thr Ser Asp Phe	Phe Glu Thr

8390	8395	8400
Ser Arg Ile Gln Ile Glu Pro	Thr Ser Ser Leu Thr	Ser Gly Leu
8405	8410	8415
Arg Glu Thr Ser Ser Ser Glu	Arg Ile Ser Ser Ala	Thr Glu Gly
8420	8425	8430
Ser Thr Val Leu Ser Glu Val	Pro Ser Gly Ala Thr	Thr Glu Val
8435	8440	8445
Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser	Ser Arg Gly Thr Ser	Met Ser Gly

8450	8455	8460
Pro Asp Gln Phe Thr Ile Ser	Pro Asp Ile Ser Thr	Glu Ala Ile
8465	8470	8475
Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro	Ile Met Thr Glu Ser	Ala Glu Ser
8480	8485	8490
Ala Ile Thr Ile Glu Thr Gly	Ser Pro Gly Ala Thr	Ser Glu Gly
8495	8500	8505
Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser	Thr Thr Thr Phe Trp	Ser Gly Thr

8510	8515	8520
His Ser Thr Ala Ser Pro Gly	Phe Ser His Ser Glu	Met Thr Thr
8525	8530	8535
Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly	Asp Val Pro Trp Pro	Ser Leu Pro
8540	8545	8550
Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser	Val Ser Ser Ser Leu	Ser Ser Pro
8555	8560	8565
Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe	Phe Ser Thr Leu Pro	Glu Ser Ile

8570	8575	8580
Ser Ser Ser Pro His Pro Val	Thr Ala Leu Leu Thr	Leu Gly Pro
8585	8590	8595

Val	Lys	Thr	Thr	Asp	Met	Leu	Arg	Thr	Ser	Ser	Glu	Pro	Glu	Thr
8600						8605					8610			
Ser	Ser	Pro	Pro	Asn	Leu	Ser	Ser	Thr	Ser	Ala	Glu	Ile	Leu	Ala
8615						8620					8625			
Thr	Ser	Glu	Val	Thr	Lys	Asp	Arg	Glu	Lys	Ile	His	Pro	Ser	Ser
8630						8635					8640			
Asn	Thr	Pro	Val	Val	Asn	Val	Gly	Thr	Val	Ile	Tyr	Lys	His	Leu
8645						8650					8655			
Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Leu	Ala	Asp	Leu	Val	Thr	Thr	Lys	Pro	Thr
8660						8665					8670			
Ser	Pro	Met	Ala	Thr	Thr	Ser	Thr	Leu	Gly	Asn	Thr	Ser	Val	Ser
8675						8680					8685			
Thr	Ser	Thr	Pro	Ala	Phe	Pro	Glu	Thr	Met	Met	Thr	Gln	Pro	Thr
8690						8695					8700			
Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Leu	Arg	Glu	Ile	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu
8705						8710					8715			
Thr	Ser	Ser	Ala	Thr	Glu	Arg	Ser	Ala	Ser	Leu	Ser	Gly	Met	Pro
8720						8725					8730			
Thr	Gly	Ala	Thr	Thr	Lys	Val	Ser	Arg	Thr	Glu	Ala	Leu	Ser	Leu
8735						8740					8745			
Gly	Arg	Thr	Ser	Thr	Pro	Gly	Pro	Ala	Gln	Ser	Thr	Ile	Ser	Pro
8750						8755					8760			
Glu	Ile	Ser	Thr	Glu	Thr	Ile	Thr	Arg	Ile	Ser	Thr	Pro	Leu	Thr
8765						8770					8775			
Thr	Thr	Gly	Ser	Ala	Glu	Met	Thr	Ile	Thr	Pro	Lys	Thr	Gly	His
8780						8785					8790			
Ser	Gly	Ala	Ser	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Ser
8795						8800					8805			
Arg	Ala	Ser	Trp	Pro	Gly	Thr	His	Ser	Ala	Ala	Thr	His	Arg	Ser
8810						8815					8820			
Pro	His	Ser	Gly	Met	Thr	Thr	Pro	Met	Ser	Arg	Gly	Pro	Glu	Asp

8825	8830	8835
Val Ser Trp Pro Ser Arg Pro	Ser Val Glu Lys Thr	Ser Pro Pro
8840	8845	8850
Ser Ser Leu Val Ser Leu Ser	Ala Val Thr Ser Pro	Ser Pro Leu
8855	8860	8865
Tyr Ser Thr Pro Ser Glu Ser	Ser His Ser Ser Pro	Leu Arg Val

8870	8875	8880
Thr Ser Leu Phe Thr Pro Val	Met Met Lys Thr Thr	Asp Met Leu
8885	8890	8895
Asp Thr Ser Leu Glu Pro Val	Thr Thr Ser Pro Pro	Ser Met Asn
8900	8905	8910
Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu	Ala Thr Ser Lys Ala	Thr Met Glu
8915	8920	8925
Thr Glu Ala Ile Gln Leu Ser	Glu Asn Thr Ala Val	Thr Gln Met

8930	8935	8940
Gly Thr Ile Ser Ala Arg Gln	Glu Phe Tyr Ser Ser	Tyr Pro Gly
8945	8950	8955
Leu Pro Glu Pro Ser Lys Val	Thr Ser Pro Val Val	Thr Ser Ser
8960	8965	8970
Thr Ile Lys Asp Ile Val Ser	Thr Thr Ile Pro Ala	Ser Ser Glu
8975	8980	8985
Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu	Ser Thr Ser Thr Leu	Thr Pro Thr

8990	8995	9000
Pro Arg Glu Thr Ser Thr Ser	Gln Glu Ile His Ser	Ala Thr Lys
9005	9010	9015
Pro Ser Thr Val Pro Tyr Lys	Ala Leu Thr Ser Ala	Thr Ile Glu
9020	9025	9030
Asp Ser Met Thr Gln Val Met	Ser Ser Ser Arg Gly	Pro Ser Pro
9035	9040	9045
Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln	Asp Ile Ser Thr Glu	Val Ile Thr

9050	9055	9060
------	------	------

Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Lys Thr Glu Ser Thr Glu Met Thr		
9065	9070	9075
Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Arg Gly Thr		
9080	9085	9090
Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe Met Ser Gly Thr His Ser		
9095	9100	9105
Thr Ala Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Thr Ala Leu Met		
9110	9115	9120
Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Leu Ser His Pro Ser Val		
9125	9130	9135
Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Phe Ser Leu Ser Ser Pro Val Met		
9140	9145	9150
Thr Ser Ser Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Asp Ser Ile His		
9155	9160	9165
Ser Ser Ser Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Val		
9170	9175	9180
Lys Thr Thr Glu Leu Leu Gly Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser		
9185	9190	9195
Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala Ile		
9200	9205	9210
Thr Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Leu Glu Met Thr Asn Val		
9215	9220	9225
Val Thr Ser Gly Tyr Thr His Glu Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala		
9230	9235	9240
Asp Ser Val Thr Thr Lys Ala Thr Ser Ser Met Gly Ile Thr Tyr		
9245	9250	9255
Pro Thr Gly Asp Thr Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Ser		
9260	9265	9270
Asp Thr Ser Arg Ile Gln Thr Lys Ser Lys Leu Ser Leu Thr Pro		
9275	9280	9285
Gly Leu Met Glu Thr Ser Ile Ser Glu Glu Thr Ser Ser Ala Thr		

9290	9295	9300
Glu Lys Ser Thr Val Leu Ser	Ser Val Pro Thr Gly	Ala Thr Thr
9305	9310	9315
Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala	Ile Ser Ser Ser Arg	Thr Ser Ile
9320	9325	9330
Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr	Met Ser Ser Asp Thr	Ser Met Glu
9335	9340	9345
Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr	Pro Leu Thr Arg Lys	Glu Ser Thr

9350	9355	9360
Asp Met Ala Ile Thr Pro Lys	Thr Gly Pro Ser Gly	Ala Thr Ser
9365	9370	9375
Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp	Ser Ser Ser Thr Ala	Ser Trp Pro
9380	9385	9390
Gly Thr His Ser Ala Thr Thr	Gln Arg Phe Pro Gln	Ser Val Val
9395	9400	9405
Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly	Pro Glu Asp Val Ser	Trp Pro Ser

9410	9415	9420
Pro Leu Ser Val Glu Lys Asn	Ser Pro Pro Ser Ser	Leu Val Ser
9425	9430	9435
Ser Ser Ser Val Thr Ser Pro	Ser Pro Leu Tyr Ser	Thr Pro Ser
9440	9445	9450
Gly Ser Ser His Ser Ser Pro	Val Pro Val Thr Ser	Leu Phe Thr
9455	9460	9465
Ser Ile Met Met Lys Ala Thr	Asp Met Leu Asp Ala	Ser Leu Glu

9470	9475	9480
Pro Glu Thr Thr Ser Ala Pro	Asn Met Asn Ile Thr	Ser Asp Glu
9485	9490	9495
Ser Leu Ala Ala Ser Lys Ala	Thr Thr Glu Thr Glu	Ala Ile His
9500	9505	9510
Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala	Ser His Val Glu Thr	Thr Ser Ala
9515	9520	9525

Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser Pro Gly Phe Ser Glu Pro Thr

9530 9535 9540

Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Asp Asn

9545 9550 9555

Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser Gly Ile Thr Arg Ile

9560 9565 9570

Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr

9575 9580 9585

Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val

9590 9595 9600

Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser Arg Thr

9605 9610 9615

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

9620 9625 9630

Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg Leu

9635 9640 9645

Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr

9650 9655 9660

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

9665 9670 9675

Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr Met

9680 9685 9690

Ser Gln Gly Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser Arg

9695 9700 9705

Gly Pro Glu Ser Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu Thr

9710 9715 9720

Thr Arg Ser Ser Ser Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser

9725 9730 9735

Leu Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser Ser

9740 9745 9750

Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys Thr

9755 9760 9765
 Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser Glu Pro Lys Thr Ser Ser Ser

9770 9775 9780
 Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Pro Ala Thr Ser Glu

9785 9790 9795
 Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr Ala

9800 9805 9810
 Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His Glu Ser His Ser

9815 9820 9825
 Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile Pro Ser Met

9830 9835 9840
 Gly Ile Thr Ser Ala Val Asp Asp Thr Thr Val Phe Thr Ser Asn

9845 9850 9855
 Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr Phe

9860 9865 9870
 Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu Thr

9875 9880 9885
 Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser Ala Val Leu Tyr Gly Val Pro Thr

9890 9895 9900
 Ser Ala Thr Thr Glu Val Ser Met Thr Glu Ile Met Ser Ser Asn

9905 9910 9915
 Arg Ile His Ile Pro Asp Ser Asp Gln Ser Thr Met Ser Pro Asp

9920 9925 9930
 Ile Ile Thr Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Ser Ser Ser Met Met

9935 9940 9945
 Ser Glu Ser Thr Gln Met Thr Ile Thr Thr Gln Lys Ser Ser Pro

9950 9955 9960
 Gly Ala Thr Ala Gln Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Thr Thr Ala

9965 9970 9975
 Pro Leu Ala Arg Thr His Ser Thr Val Pro Pro Arg Phe Leu His

9980 9985 9990

Ser Glu Met Thr Thr Leu Met	Ser Arg Ser Pro Glu	Asn Pro Ser
9995	10000	10005
Trp Lys Ser Ser Leu Phe Val	Glu Lys Thr Ser Ser	Ser Ser Ser
10010	10015	10020
Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr	Thr Ser Pro Ser Val	Ser Ser Thr
10025	10030	10035
Leu Pro Gln Ser Ile Pro Ser	Ser Ser Phe Ser Val	Thr Ser Leu
10040	10045	10050
Leu Thr Pro Gly Met Val Lys	Thr Thr Asp Thr Ser	Thr Glu Pro
10055	10060	10065
Gly Thr Ser Leu Ser Pro Asn	Leu Ser Gly Thr Ser	Val Glu Ile
10070	10075	10080
Leu Ala Ala Ser Glu Val Thr	Thr Asp Thr Glu Lys	Ile His Pro
10085	10090	10095
Ser Ser Ser Met Ala Val Thr	Asn Val Gly Thr Thr	Ser Ser Gly
10100	10105	10110
His Glu Leu Tyr Ser Ser Val	Ser Ile His Ser Glu	Pro Ser Lys
10115	10120	10125
Ala Thr Tyr Pro Val Gly Thr	Pro Ser Ser Met Ala	Glu Thr Ser
10130	10135	10140
Ile Ser Thr Ser Met Pro Ala	Asn Phe Glu Thr Thr	Gly Phe Glu
10145	10150	10155
Ala Glu Pro Phe Ser His Leu	Thr Ser Gly Phe Arg	Lys Thr Asn
10160	10165	10170
Met Ser Leu Asp Thr Ser Ser	Val Thr Pro Thr Asn	Thr Pro Ser
10175	10180	10185
Ser Pro Gly Ser Thr His Leu	Leu Gln Ser Ser Lys	Thr Asp Phe
10190	10195	10200
Thr Ser Ser Ala Lys Thr Ser	Ser Pro Asp Trp Pro	Pro Ala Ser
10205	10210	10215
Gln Tyr Thr Glu Ile Pro Val	Asp Ile Ile Thr Pro	Phe Asn Ala

10220	10225	10230
Ser Pro Ser Ile Thr Glu Ser	Thr Gly Ile Thr Ser	Phe Pro Glu
10235	10240	10245
Ser Arg Phe Thr Met Ser Val	Thr Glu Ser Thr His	His Leu Ser
10250	10255	10260
Thr Asp Leu Leu Pro Ser Ala	Glu Thr Ile Ser Thr	Gly Thr Val
10265	10270	10275
Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala	Met Thr Ser Phe Ala	Thr Thr Gly
10280	10285	10290
Val Pro Arg Ala Ile Ser Gly	Ser Gly Ser Pro Phe	Ser Arg Thr
10295	10300	10305
Glu Ser Gly Pro Gly Asp Ala	Thr Leu Ser Thr Ile	Ala Glu Ser
10310	10315	10320
Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val	Pro Phe Ser Ser Ser	Thr Phe Thr
10325	10330	10335
Thr Thr Asp Ser Ser Thr Ile	Pro Ala Leu His Glu	Ile Thr Ser
10340	10345	10350
Ser Ser Ala Thr Pro Tyr Arg	Val Asp Thr Ser Leu	Gly Thr Glu
10355	10360	10365
Ser Ser Thr Thr Glu Gly Arg	Leu Val Met Val Ser	Thr Leu Asp
10370	10375	10380
Thr Ser Ser Gln Pro Gly Arg	Thr Ser Ser Ser Pro	Ile Leu Asp
10385	10390	10395
Thr Arg Met Thr Glu Ser Val	Glu Leu Gly Thr Val	Thr Ser Ala
10400	10405	10410
Tyr Gln Val Pro Ser Leu Ser	Thr Arg Leu Thr Arg	Thr Asp Gly
10415	10420	10425
Ile Met Glu His Ile Thr Lys	Ile Pro Asn Glu Ala	Ala His Arg
10430	10435	10440
Gly Thr Ile Arg Pro Val Lys	Gly Pro Gln Thr Ser	Thr Ser Pro
10445	10450	10455

Ala Ser	Pro Lys Gly Leu His	Thr Gly Gly Thr Lys	Arg Met Glu
10460	10465	10470	
Thr Thr	Thr Thr Ala Leu Lys	Thr Thr Thr Thr Ala	Leu Lys Thr
10475	10480	10485	
Thr Ser	Arg Ala Thr Leu Thr	Thr Ser Val Tyr Thr	Pro Thr Leu
10490	10495	10500	
Gly Thr	Leu Thr Pro Leu Asn	Ala Ser Met Gln Met	Ala Ser Thr
10505	10510	10515	
Ile Pro	Thr Glu Met Met Ile	Thr Thr Pro Tyr Val	Phe Pro Asp
10520	10525	10530	
Val Pro	Glu Thr Thr Ser Ser	Leu Ala Thr Ser Leu	Gly Ala Glu
10535	10540	10545	
Thr Ser	Thr Ala Leu Pro Arg	Thr Thr Pro Ser Val	Phe Asn Arg
10550	10555	10560	
Glu Ser	Glu Thr Thr Ala Ser	Leu Val Ser Arg Ser	Gly Ala Glu
10565	10570	10575	
Arg Ser	Pro Val Ile Gln Thr	Leu Asp Val Ser Ser	Ser Glu Pro
10580	10585	10590	
Asp Thr	Thr Ala Ser Trp Val	Ile His Pro Ala Glu	Thr Ile Pro
10595	10600	10605	
Thr Val	Ser Lys Thr Thr Pro	Asn Phe Phe His Ser	Glu Leu Asp
10610	10615	10620	
Thr Val	Ser Ser Thr Ala Thr	Ser His Gly Ala Asp	Val Ser Ser
10625	10630	10635	
Ala Ile	Pro Thr Asn Ile Ser	Pro Ser Glu Leu Asp	Ala Leu Thr
10640	10645	10650	
Pro Leu	Val Thr Ile Ser Gly	Thr Asp Thr Ser Thr	Thr Phe Pro
10655	10660	10665	
Thr Leu	Thr Lys Ser Pro His	Glu Thr Glu Thr Arg	Thr Thr Trp
10670	10675	10680	
Leu Thr	His Pro Ala Glu Thr	Ser Ser Thr Ile Pro	Arg Thr Ile

10685	10690	10695
Pro Asn Phe Ser His His Glu Ser Asp Ala Thr Pro Ser Ile Ala		
10700	10705	10710
Thr Ser Pro Gly Ala Glu Thr Ser Ser Ala Ile Pro Ile Met Thr		
10715	10720	10725
Val Ser Pro Gly Ala Glu Asp Leu Val Thr Ser Gln Val Thr Ser		

10730	10735	10740
Ser Gly Thr Asp Arg Asn Met Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser		
10745	10750	10755
Pro Gly Glu Pro Lys Thr Ile Ala Ser Leu Val Thr His Pro Glu		
10760	10765	10770
Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ile Pro Thr Ser Thr Ile Ser Pro Ala		
10775	10780	10785
Val Ser Arg Leu Val Thr Ser Met Val Thr Ser Leu Ala Ala Lys		

10790	10795	10800
Thr Ser Thr Thr Asn Arg Ala Leu Thr Asn Ser Pro Gly Glu Pro		
10805	10810	10815
Ala Thr Thr Val Ser Leu Val Thr His Pro Ala Gln Thr Ser Pro		
10820	10825	10830
Thr Val Pro Trp Thr Thr Ser Ile Phe Phe His Ser Lys Ser Asp		
10835	10840	10845
Thr Thr Pro Ser Met Thr Thr Ser His Gly Ala Glu Ser Ser Ser		

10850	10855	10860
Ala Val Pro Thr Pro Thr Val Ser Thr Glu Val Pro Gly Val Val		
10865	10870	10875
Thr Pro Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Ile Ser Thr Thr Ile		
10880	10885	10890
Pro Ile Leu Thr Leu Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser		
10895	10900	10905
Met Ala Thr Ser His Gly Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ile Pro Thr		

10910	10915	10920
-------	-------	-------

Pro Thr	Val Ser Pro Gly Val	Pro Gly Val Val Thr	Ser Leu Val
10925	10930	10935	
Thr Ser	Ser Arg Ala Val Thr	Ser Thr Thr Ile Pro	Ile Leu Thr
10940	10945	10950	
Phe Ser	Leu Gly Glu Pro Glu	Thr Thr Pro Ser Met	Ala Thr Ser
10955	10960	10965	
His Gly	Thr Glu Ala Gly Ser	Ala Val Pro Thr Val	Leu Pro Glu
10970	10975	10980	
Val Pro	Gly Met Val Thr Ser	Leu Val Ala Ser Ser	Arg Ala Val
10985	10990	10995	
Thr Ser	Thr Thr Leu Pro Thr	Leu Thr Leu Ser Pro	Gly Glu Pro
11000	11005	11010	
Glu Thr	Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His Gly Ala	Glu Ala Ser
11015	11020	11025	
Ser Thr	Val Pro Thr Val Ser	Pro Glu Val Pro Gly	Val Val Thr
11030	11035	11040	
Ser Leu	Val Thr Ser Ser Ser	Gly Val Asn Ser Thr	Ser Ile Pro
11045	11050	11055	
Thr Leu	Ile Leu Ser Pro Gly	Glu Leu Glu Thr Thr	Pro Ser Met
11060	11065	11070	
Ala Thr	Ser His Gly Ala Glu	Ala Ser Ser Ala Val	Pro Thr Pro
11075	11080	11085	
Thr Val	Ser Pro Gly Val Ser	Gly Val Val Thr Pro	Leu Val Thr
11090	11095	11100	
Ser Ser	Arg Ala Val Thr Ser	Thr Thr Ile Pro Ile	Leu Thr Leu
11105	11110	11115	
Ser Ser	Ser Glu Pro Glu Thr	Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His
11120	11125	11130	
Gly Val	Glu Ala Ser Ser Ala	Val Leu Thr Val Ser	Pro Glu Val
11135	11140	11145	
Pro Gly	Met Val Thr Ser Leu	Val Thr Ser Ser Arg	Ala Val Thr

11150	11155	11160
Ser Thr Thr Ile Pro Thr Leu	Thr Ile Ser Ser Asp	Glu Pro Glu
11165	11170	11175
Thr Thr Thr Ser Leu Val Thr	His Ser Glu Ala Lys	Met Ile Ser
11180	11185	11190
Ala Ile Pro Thr Leu Ala Val	Ser Pro Thr Val Gln	Gly Leu Val
11195	11200	11205
Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser	Gly Ser Glu Thr Ser	Ala Phe Ser
11210	11215	11220
Asn Leu Thr Val Ala Ser Ser	Gln Pro Glu Thr Ile	Asp Ser Trp
11225	11230	11235
Val Ala His Pro Gly Thr Glu	Ala Ser Ser Val Val	Pro Thr Leu
11240	11245	11250
Thr Val Ser Thr Gly Glu Pro	Phe Thr Asn Ile Ser	Leu Val Thr
11255	11260	11265
His Pro Ala Glu Ser Ser Ser	Thr Leu Pro Arg Thr	Thr Ser Arg
11270	11275	11280
Phe Ser His Ser Glu Leu Asp	Thr Met Pro Ser Thr	Val Thr Ser
11285	11290	11295
Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ser	Ala Ile Ser Thr Thr	Ile Ser Pro
11300	11305	11310
Gly Ile Pro Gly Val Leu Thr	Ser Leu Val Thr Ser	Ser Gly Arg
11315	11320	11325
Asp Ile Ser Ala Thr Phe Pro	Thr Val Pro Glu Ser	Pro His Glu
11330	11335	11340
Ser Glu Ala Thr Ala Ser Trp	Val Thr His Pro Ala	Val Thr Ser
11345	11350	11355
Thr Thr Val Pro Arg Thr Thr	Pro Asn Tyr Ser His	Ser Glu Pro
11360	11365	11370
Asp Thr Thr Pro Ser Ile Ala	Thr Ser Pro Gly Ala	Glu Ala Thr
11375	11380	11385

Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr Val Ser Pro Asp Val Pro Asp Met

11390 11395 11400

Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Gly Thr Asp Thr Ser Ile Thr

11405 11410 11415

Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser Ser Gly Glu Pro Glu Thr Thr Thr

11420 11425 11430

Ser Phe Ile Thr Tyr Ser Glu Thr His Thr Ser Ser Ala Ile Pro

11435 11440 11445

Thr Leu Pro Val Ser Pro Gly Ala Ser Lys Met Leu Thr Ser Leu

11450 11455 11460

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

11465 11470 11475

Thr Glu Thr Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Ile Gln Leu Ile

11480 11485 11490

His Pro Ala Glu Thr Asn Thr Met Val Pro Arg Thr Thr Pro Lys

11495 11500 11505

Phe Ser His Ser Lys Ser Asp Thr Thr Leu Pro Val Ala Ile Thr

11510 11515 11520

Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Ser Ala Val Ser Thr Thr Thr Ile

11525 11530 11535

Ser Pro Asp Met Ser Asp Leu Val Thr Ser Leu Val Pro Ser Ser

11540 11545 11550

Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Ser Glu Thr Pro

11555 11560 11565

Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Trp Leu Thr His Pro Ala Glu

11570 11575 11580

Thr Ser Thr Thr Val Ser Gly Thr Ile Pro Asn Phe Ser His Arg

11585 11590 11595

Gly Ser Asp Thr Ala Pro Ser Met Val Thr Ser Pro Gly Val Asp

11600 11605 11610

Thr Arg Ser Gly Val Pro Thr Thr Thr Ile Pro Pro Ser Ile Pro

11615	11620	11625
Gly Val	Val Thr Ser Gln Val	Thr Ser Ser Ala Thr Asp Thr Ser

11630	11635	11640
Thr Ala	Ile Pro Thr Leu Thr	Pro Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr

11645	11650	11655
Thr Ala	Ser Ser Ala Thr His	Pro Gly Thr Gln Thr Gly Phe Thr

11660	11665	11670
Val Pro	Ile Arg Thr Val Pro	Ser Ser Glu Pro Asp Thr Met Ala

11675	11680	11685
Ser Trp	Val Thr His Pro Pro	Gln Thr Ser Thr Pro Val Ser Arg

11690	11695	11700
Thr Thr	Ser Ser Phe Ser His	Ser Ser Pro Asp Ala Thr Pro Val

11705	11710	11715
Met Ala	Thr Ser Pro Arg Thr	Glu Ala Ser Ser Ala Val Leu Thr

11720	11725	11730
Thr Ile	Ser Pro Gly Ala Pro	Glu Met Val Thr Ser Gln Ile Thr

11735	11740	11745
Ser Ser	Gly Ala Ala Thr Ser	Thr Thr Val Pro Thr Leu Thr His

11750	11755	11760
Ser Pro	Gly Met Pro Glu Thr	Thr Ala Leu Leu Ser Thr His Pro

11765	11770	11775
Arg Thr	Glu Thr Ser Lys Thr	Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe Pro

11780	11785	11790
Gln Val	Ser Glu Thr Thr Ala	Ser Leu Thr Ile Arg Pro Gly Ala

11795	11800	11805
Glu Thr	Ser Thr Ala Leu Pro	Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Phe

11810	11815	11820
Thr Leu	Leu Val Thr Gly Thr	Ser Arg Val Asp Leu Ser Pro Thr

11825	11830	11835
Ala Ser	Pro Gly Val Ser Ala	Lys Thr Ala Pro Leu Ser Thr His

11840	11845	11850
-------	-------	-------

Pro Gly	Thr Glu Thr Ser Thr	Met Ile Pro Thr Ser	Thr Leu Ser
11855	11860	11865	
Leu Gly	Leu Leu Glu Thr Thr	Gly Leu Leu Ala Thr	Ser Ser Ser
11870	11875	11880	
Ala Glu	Thr Ser Thr Ser Thr	Leu Thr Leu Thr Val	Ser Pro Ala
11885	11890	11895	
Val Ser	Gly Leu Ser Ser Ala	Ser Ile Thr Thr Asp	Lys Pro Gln
11900	11905	11910	
Thr Val	Thr Ser Trp Asn Thr	Glu Thr Ser Pro Ser	Val Thr Ser
11915	11920	11925	
Val Gly	Pro Pro Glu Phe Ser	Arg Thr Val Thr Gly	Thr Thr Met
11930	11935	11940	
Thr Leu	Ile Pro Ser Glu Met	Pro Thr Pro Pro Lys	Thr Ser His
11945	11950	11955	
Gly Glu	Gly Val Ser Pro Thr	Thr Ile Leu Arg Thr	Thr Met Val
11960	11965	11970	
Glu Ala	Thr Asn Leu Ala Thr	Thr Gly Ser Ser Pro	Thr Val Ala
11975	11980	11985	
Lys Thr	Thr Thr Thr Phe Asn	Thr Leu Ala Gly Ser	Leu Phe Thr
11990	11995	12000	
Pro Leu	Thr Thr Pro Gly Met	Ser Thr Leu Ala Ser	Glu Ser Val
12005	12010	12015	
Thr Ser	Arg Thr Ser Tyr Asn	His Arg Ser Trp Ile	Ser Thr Thr
12020	12025	12030	
Ser Ser	Tyr Asn Arg Arg Tyr	Trp Thr Pro Ala Thr	Ser Thr Pro
12035	12040	12045	
Val Thr	Ser Thr Phe Ser Pro	Gly Ile Ser Thr Ser	Ser Ile Pro
12050	12055	12060	
Ser Ser	Thr Ala Ala Thr Val	Pro Phe Met Val Pro	Phe Thr Leu
12065	12070	12075	
Asn Phe	Thr Ile Thr Asn Leu	Gln Tyr Glu Glu Asp	Met Arg His

12080	12085	12090
Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn	Ala Thr Glu Arg Glu	Leu Gln Gly
12095	12100	12105
Leu Leu Lys Pro Leu Phe Arg	Asn Ser Ser Leu Glu	Tyr Leu Tyr
12110	12115	12120
Ser Gly Cys Arg Leu Ala Ser	Leu Arg Pro Glu Lys	Asp Ser Ser
12125	12130	12135
Ala Thr Ala Val Asp Ala Ile	Cys Thr His Arg Pro	Asp Pro Glu
12140	12145	12150
Asp Leu Gly Leu Asp Arg Glu	Arg Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Asn
12155	12160	12165
Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg
12170	12175	12180
Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly	Phe Thr His Arg Ser	Ser Met Pro
12185	12190	12195
Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr	Ser Thr Val Asp Val	Gly Thr Ser
12200	12205	12210
Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro	Ser Pro Thr Thr Ala	Gly Pro Leu
12215	12220	12225
Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr
12230	12235	12240
Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Met
12245	12250	12255
Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu	Leu Lys Pro Leu Phe	Lys Asn Thr
12260	12265	12270
Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
12275	12280	12285
Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
12290	12295	12300
His Arg Leu Asp Pro Lys Ser	Pro Gly Leu Asn Arg	Glu Gln Leu
12305	12310	12315

Tyr Trp	Glu Leu Ser Lys Leu	Thr Asn Asp Ile Glu	Glu Leu Gly
12320	12325	12330	
Pro Tyr	Thr Leu Asp Arg Asn	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
12335	12340	12345	
His Gln	Ser Ser Val Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr
12350	12355	12360	
Val Asp	Leu Arg Thr Ser Gly	Thr Pro Ser Ser Leu	Ser Ser Pro
12365	12370	12375	
Thr Ile	Met Ala Ala Gly Pro	Leu Leu Val Pro Phe	Thr Leu Asn
12380	12385	12390	
Phe Thr	Ile Thr Asn Leu Gln	Tyr Gly Glu Asp Met	Gly His Pro
12395	12400	12405	
Gly Ser	Arg Lys Phe Asn Thr	Thr Glu Arg Val Leu	Gln Gly Leu
12410	12415	12420	
Leu Gly	Pro Ile Phe Lys Asn	Thr Ser Val Gly Pro	Leu Tyr Ser
12425	12430	12435	
Gly Cys	Arg Leu Thr Ser Leu	Arg Ser Glu Lys Asp	Gly Ala Ala
12440	12445	12450	
Thr Gly	Val Asp Ala Ile Cys	Ile His His Leu Asp	Pro Lys Ser
12455	12460	12465	
Pro Gly	Leu Asn Arg Glu Arg	Leu Tyr Trp Glu Leu	Ser Gln Leu
12470	12475	12480	
Thr Asn	Gly Ile Lys Glu Leu	Gly Pro Tyr Thr Leu	Asp Arg Asn
12485	12490	12495	
Ser Leu	Tyr Val Asn Gly Phe	Thr His Arg Thr Ser	Val Pro Thr
12500	12505	12510	
Ser Ser	Thr Pro Gly Thr Ser	Thr Val Asp Leu Gly	Thr Ser Gly
12515	12520	12525	
Thr Pro	Phe Ser Leu Pro Ser	Pro Ala Thr Ala Gly	Pro Leu Leu
12530	12535	12540	
Val Leu	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr Asn Leu	Lys Tyr Glu

12545	12550	12555
Glu Asp Met His Arg Pro Gly	Ser Arg Lys Phe Asn	Thr Thr Glu
12560	12565	12570
Arg Val Leu Gln Thr Leu Leu	Gly Pro Met Phe Lys	Asn Thr Ser
12575	12580	12585
Val Gly Leu Leu Tyr Ser Gly	Cys Arg Leu Thr Leu	Leu Arg Ser

12590	12595	12600
Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp Ala Ile	Cys Thr His
12605	12610	12615
Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp Arg Glu	Gln Leu Tyr
12620	12625	12630
Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile Lys Glu	Leu Gly Pro
12635	12640	12645
Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val Asn Gly	Phe Thr His

12650	12655	12660
Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser	Ser Thr Pro Gly Thr	Ser Thr Val
12665	12670	12675
Asp Leu Gly Ser Gly Thr Pro	Ser Ser Leu Pro Ser	Pro Thr Thr
12680	12685	12690
Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr
12695	12700	12705
Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp	Met His Cys Pro Gly	Ser Arg Lys

12710	12715	12720
Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val	Leu Gln Ser Leu Leu	Gly Pro Met
12725	12730	12735
Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly	Pro Leu Tyr Ser Gly	Cys Arg Leu
12740	12745	12750
Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys	Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp
12755	12760	12765
Ala Ile Cys Thr His Arg Leu	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp

12770	12775	12780
-------	-------	-------

Arg Glu	Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile
12785	12790	12795	
Lys Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val
12800	12805	12810	
Asn Gly	Phe Thr His Gln Thr	Ser Ala Pro Asn Thr	Ser Thr Pro
12815	12820	12825	
Gly Thr	Ser Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr	Pro Ser Ser
12830	12835	12840	
Leu Pro	Ser Pro Thr Ser Ala	Gly Pro Leu Leu Val	Pro Phe Thr
12845	12850	12855	
Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Gln Tyr Glu Glu	Asp Met His
12860	12865	12870	
His Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg	Val Leu Gln
12875	12880	12885	
Gly Leu	Leu Gly Pro Met Phe	Lys Asn Thr Ser Val	Gly Leu Leu
12890	12895	12900	
Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu	Lys Asn Gly
12905	12910	12915	
Ala Ala	Thr Gly Met Asp Ala	Ile Cys Ser His Arg	Leu Asp Pro
12920	12925	12930	
Lys Ser	Pro Gly Leu Asn Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
12935	12940	12945	
Gln Leu	Thr His Gly Ile Lys	Glu Leu Gly Pro Tyr	Thr Leu Asp
12950	12955	12960	
Arg Asn	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Val
12965	12970	12975	
Ala Pro	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Ser Thr Val Asp	Leu Gly Thr
12980	12985	12990	
Ser Gly	Thr Pro Ser Ser Leu	Pro Ser Pro Thr Thr	Ala Val Pro
12995	13000	13005	
Leu Leu	Val Pro Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Gln

13010	13015	13020
Tyr Gly Glu Asp Met Arg His	Pro Gly Ser Arg Lys	Phe Asn Thr
13025	13030	13035
Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly	Leu Leu Gly Pro Leu	Phe Lys Asn
13040	13045	13050
Ser Ser Val Gly Pro Leu Tyr	Ser Gly Cys Arg Leu	Ile Ser Leu
13055	13060	13065
Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala	Ala Thr Gly Val Asp	Ala Ile Cys

13070	13075	13080
Thr His His Leu Asn Pro Gln	Ser Pro Gly Leu Asp	Arg Glu Gln
13085	13090	13095
Leu Tyr Trp Gln Leu Ser Gln	Met Thr Asn Gly Ile	Lys Glu Leu
13100	13105	13110
Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg	Asn Ser Leu Tyr Val	Asn Gly Phe
13115	13120	13125
Thr His Arg Ser Ser Gly Leu	Thr Thr Ser Thr Pro	Trp Thr Ser

13130	13135	13140
Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser	Gly Thr Pro Ser Pro	Val Pro Ser
13145	13150	13155
Pro Thr Thr Thr Gly Pro Leu	Leu Val Pro Phe Thr	Leu Asn Phe
13160	13165	13170
Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr	Glu Glu Asn Met Gly	His Pro Gly
13175	13180	13185
Ser Arg Lys Phe Asn Ile Thr	Glu Ser Val Leu Gln	Gly Leu Leu

13190	13195	13200
Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr	Ser Val Gly Pro Leu	Tyr Ser Gly
13205	13210	13215
Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg	Pro Glu Lys Asp Gly	Val Ala Thr
13220	13225	13230
Arg Val Asp Ala Ile Cys Thr	His Arg Pro Asp Pro	Lys Ile Pro
13235	13240	13245

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

13250 13255 13260

His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser

13265 13270 13275

Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr

13280 13285 13290

Ser Thr Pro Gly Thr Phe Thr Val Gln Pro Glu Thr Ser Glu Thr

13295 13300 13305

Pro Ser Ser Leu Pro Gly Pro Thr Ala Thr Gly Pro Val Leu Leu

13310 13315 13320

Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu

13325 13330 13335

Asp Met Arg Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg

13340 13345 13350

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

13355 13360 13365

Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu

13370 13375 13380

Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp Ala Val Cys Thr His Arg

13385 13390 13395

Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp

13400 13405 13410

Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr

13415 13420 13425

Thr Leu Asp Arg His Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln

13430 13435 13440

Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser Thr Met His

13445 13450 13455

Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly Pro Met Thr

13460 13465 13470

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

13475	13480	13485
Asn Leu	Arg Tyr Glu Glu Asn	Met His His Pro Gly Ser Arg Lys

13490	13495	13500
Phe Asn	Thr Thr Glu Arg Val	Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val

13505	13510	13515
Phe Lys	Asn Thr Ser Val Gly	Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu

13520	13525	13530
Thr Leu	Leu Arg Pro Lys Lys	Asp Gly Ala Ala Thr Lys Val Asp

13535	13540	13545
Ala Ile	Cys Thr Tyr Arg Pro	Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp

13550	13555	13560
Arg Glu	Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr His Ser Ile

13565	13570	13575
Thr Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val

13580	13585	13590
Asn Gly	Phe Thr Gln Arg Ser	Ser Val Pro Thr Thr Ser Ile Pro

13595	13600	13605
Gly Thr	Pro Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr Pro Val Ser

13610	13615	13620
Lys Pro	Gly Pro Ser Ala Ala	Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr

13625	13630	13635
Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met Gln

13640	13645	13650
His Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln

13655	13660	13665
Gly Leu	Leu Arg Ser Leu Phe	Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu

13670	13675	13680
Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly

13685	13690	13695
Thr Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr His His Pro Asp Pro

13700	13705	13710
-------	-------	-------

Lys Ser	Pro Arg Leu Asp Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
13715	13720	13725	
Gln Leu	Thr His Asn Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr	Ala Leu Asp
13730	13735	13740	
Asn Asp	Ser Leu Phe Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Val
13745	13750	13755	
Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Pro Thr Val Tyr	Leu Gly Ala
13760	13765	13770	
Ser Lys	Thr Pro Ala Ser Ile	Phe Gly Pro Ser Ala	Ala Ser His
13775	13780	13785	
Leu Leu	Ile Leu Phe Thr Leu	Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Arg
13790	13795	13800	
Tyr Glu	Glu Asn Met Trp Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr
13805	13810	13815	
Glu Arg	Val Leu Gln Gly Leu	Leu Arg Pro Leu Phe	Lys Asn Thr
13820	13825	13830	
Ser Val	Gly Pro Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
13835	13840	13845	
Pro Glu	Lys Asp Gly Glu Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
13850	13855	13860	
His Arg	Pro Asp Pro Thr Gly	Pro Gly Leu Asp Arg	Glu Gln Leu
13865	13870	13875	
Tyr Leu	Glu Leu Ser Gln Leu	Thr His Ser Ile Thr	Glu Leu Gly
13880	13885	13890	
Pro Tyr	Thr Leu Asp Arg Asp	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
13895	13900	13905	
His Arg	Ser Ser Val Pro Thr	Thr Ser Thr Gly Val	Val Ser Glu
13910	13915	13920	
Glu Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Asn Asn Leu	Arg Tyr Met
13925	13930	13935	
Ala Asp	Met Gly Gln Pro Gly	Ser Leu Lys Phe Asn	Ile Thr Asp

13940	13945	13950
Asn Val Met Gln His Leu Leu Ser Pro Leu Phe Gln Arg Ser Ser		
13955	13960	13965
Leu Gly Ala Arg Tyr Thr Gly Cys Arg Val Ile Ala Leu Arg Ser		
13970	13975	13980
Val Lys Asn Gly Ala Glu Thr Arg Val Asp Leu Leu Cys Thr Tyr		
13985	13990	13995
Leu Gln Pro Leu Ser Gly Pro Gly Leu Pro Ile Lys Gln Val Phe		
14000	14005	14010
His Glu Leu Ser Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg Leu Gly Pro		
14015	14020	14025
Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly Tyr Asn Glu		
14030	14035	14040
Pro Gly Pro Asp Glu Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro Ala Thr Thr		
14045	14050	14055
Phe Leu Pro Pro Leu Ser Glu Ala Thr Thr Ala Met Gly Tyr His		
14060	14065	14070
Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Tyr		
14075	14080	14085
Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly Ser Ala Thr Phe Asn Ser Thr Glu		
14090	14095	14100
Gly Val Leu Gln His Leu Leu Arg Pro Leu Phe Gln Lys Ser Ser		
14105	14110	14115
Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly Cys Gln Leu Ile Ser Leu Arg Pro		
14120	14125	14130
Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr Thr Cys Thr Tyr		
14135	14140	14145
His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu Asp Ile Gln Gln Leu Tyr		
14150	14155	14160
Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Val Thr Gln Leu Gly Phe		
14165	14170	14175

Tyr Val	Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Phe Ile Asn Gly	Tyr Ala Pro
14180	14185	14190	
Gln Asn	Leu Ser Ile Arg Gly	Glu Tyr Gln Ile Asn	Phe His Ile
14195	14200	14205	
Val Asn	Trp Asn Leu Ser Asn	Pro Asp Pro Thr Ser	Ser Glu Tyr
14210	14215	14220	
Ile Thr	Leu Leu Arg Asp Ile	Gln Asp Lys Val Thr	Thr Leu Tyr
14225	14230	14235	
Lys Gly	Ser Gln Leu His Asp	Thr Phe Arg Phe Cys	Leu Val Thr
14240	14245	14250	
Asn Leu	Thr Met Asp Ser Val	Leu Val Thr Val Lys	Ala Leu Phe
14255	14260	14265	
Ser Ser	Asn Leu Asp Pro Ser	Leu Val Glu Gln Val	Phe Leu Asp
14270	14275	14280	
Lys Thr	Leu Asn Ala Ser Phe	His Trp Leu Gly Ser	Thr Tyr Gln
14285	14290	14295	
Leu Val	Asp Ile His Val Thr	Glu Met Glu Ser Ser	Val Tyr Gln
14300	14305	14310	
Pro Thr	Ser Ser Ser Ser Thr	Gln His Phe Tyr Leu	Asn Phe Thr
14315	14320	14325	
Ile Thr	Asn Leu Pro Tyr Ser	Gln Asp Lys Ala Gln	Pro Gly Thr
14330	14335	14340	
Thr Asn	Tyr Gln Arg Asn Lys	Arg Asn Ile Glu Asp	Ala Leu Asn
14345	14350	14355	
Gln Leu	Phe Arg Asn Ser Ser	Ile Lys Ser Tyr Phe	Ser Asp Cys
14360	14365	14370	
Gln Val	Ser Thr Phe Arg Ser	Val Pro Asn Arg His	His Thr Gly
14375	14380	14385	
Val Asp	Ser Leu Cys Asn Phe	Ser Pro Leu Ala Arg	Arg Val Asp
14390	14395	14400	
Arg Val	Ala Ile Tyr Glu Glu	Phe Leu Arg Met Thr	Arg Asn Gly

14405 14410 14415
 Thr Gln Leu Gln Asn Phe Thr Leu Asp Arg Ser Ser Val Leu Val
 14420 14425 14430
 Asp Gly Tyr Ser Pro Asn Arg Asn Glu Pro Leu Thr Gly Asn Ser
 14435 14440 14445
 Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val Ile Leu Ile Gly Leu Ala Gly Leu

14450 14455 14460
 Leu Gly Val Ile Thr Cys Leu Ile Cys Gly Val Leu Val Thr Thr
 14465 14470 14475
 Arg Arg Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln Gln Gln Cys
 14480 14485 14490
 Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln
 14495 14500 14505

<210> 174

<211> 25

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 174

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 175

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 176

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

1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

35

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 177

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 178

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala or Ser

<400> 178

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Xaa

1 5

<210> 179

<211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys or Ile
 <400> 179

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Xaa

1 5
 <210> 180
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Tyr or Asp
 <220><221> VARIANT
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa = Tyr or His
 <220><221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Met or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Met or Leu
 <400> 180

Ala Lys Xaa Gly Ser Gly Tyr Gly Lys Phe Tyr Xaa Tyr Gly Xaa Asp

1 5 10 15

Val

<210> 181
 <211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

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

115 120 125

<210> 182

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 183
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 183
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

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

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

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

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

 <210> 184
 <211> 326
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 184

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

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

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

 245 250 255
 Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 185
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic
 <400> 185
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 186

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 186

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro			
100	105	110	
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe			
165	170	175	
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
180	185	190	
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu			
195	200	205	
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
210	215	220	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys			
225	230	235	240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
245	250	255	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
260	265	270	

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 187

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 187

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

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

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

260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 188

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 188

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

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

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

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

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

 245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 189
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 189

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 165 170 175
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 180 185 190
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 195 200 205
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 225 230 235 240
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 245 250 255
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 275 280 285

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

<210> 190

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 190

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 191

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 191

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

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

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu

305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 192

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 192

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

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

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225

230

<210> 193

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 193

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 194
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 194

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

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

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

130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Pro Gly Lys
225
<210> 195
<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 195
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Pro Gly Lys
225
<210> 196
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 196
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 197

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 197

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

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

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

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

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

225

<210> 198

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 198

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

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

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

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

 195 200 205
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230
 <210> 199
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic

<400> 199

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

100 105 110

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 200

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

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

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Leu Gly Lys
225
<210> 201

<211> 228
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<400> 201
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

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

180

185

190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195

200

205

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

210

215

220

Ser Leu Gly Lys

225