(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041739
(43) 공개일자 2023년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01) *C07K 16/30* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2809 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005284(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7029014
원출원일자(국제) 2017년03월08일
심사청구일자 2020년03월06일
(85) 번역문제출일자 2023년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/021435
(87) 국제공개번호 WO 2017/156178
국제공개일자 2017년09월14일
(30) 우선권주장
62/305,092 2016년03월08일 미국(US)

(71) 출원인
매버릭 테라퓨틱스, 인크.
미국 캘리포니아 94005, 브리즈베인, 베이쇼어 블러바드 3260비, 1층
(72) 발명자
배우얼레 파트릭
독일 82131 가우팅 발트프로메나데 18체
듀브리지 로버트 비
미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 홀리 로드 825
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

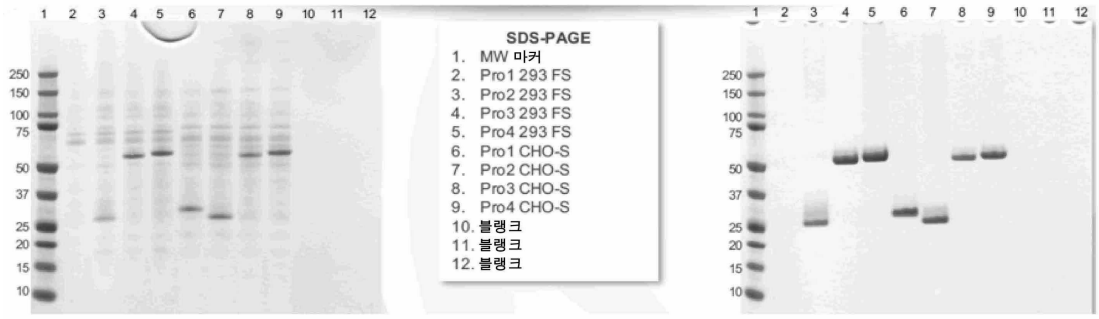
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 **유도성 결합 단백질 및 사용 방법**

(57) 요 약

본원에서 CD3에 결합하는 프로테아제-활성화된 도메인, 적어도 하나의 반감기 연장 도메인 및 하나 이상의 표적 항원에 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함하는 조건적으로 활성화된 폴리펩타이드 작제물이 제공된다. 또한 이의 약제학적 조성물, 이들 폴리펩타이드 작제물을 제조하기 위한 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포가 제공된다. 또한 질환, 병태 및 장애의 예방 및/또는 치료에서 기재된 폴리펩타이드 작제물을 사용하는 방법이 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 33/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/02 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
A61P 37/08 (2018.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)

(72) 발명자
웨쉬 홀거
미국 94124 캘리포니아주 샌프란시스코 제임스타운 애비뉴 1080
에브닌 루크
미국 94121 캘리포니아주 샌프란시스코 엘 카미노 델 마 768
구에노트 장마리
미국 94103 캘리포니아주 샌프란시스코 주니퍼 스트리트 45 샵3
팬찰 아난드
미국 94118 캘리포니아주 샌프란시스코 터크 스트리트 2615 아파트 에이
비노그라도바 마이아
미국 94556 캘리포니아주 모라가 아스코트 드라이브 2079 유니트 240

명 세 서

청구범위

청구항 1

CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로서,

제1 V_H와 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인으로서,상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고, 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성이어서, 상기 제1 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않고, 상기 제1 scFv 폴리펩타이드는 제2 프로테아제 절단 부위를 임의로 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 연결되는, 상기 제1 scFv 도메인, 및

제2 V_H 도메인과 제2 V_L 도메인 사이에 제3 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 제2 scFv 도메인으로서, 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 도메인은 상호작용하여 제2 V_H/V_L 쌍을 형성하고, 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 중 하나는 불활성이어서 상기 제2 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는, 상기 제2 scFv 도메인을 포함하되,

상기 제1 scFv 도메인은 제2 도메인 링커를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결되고, 상기 제2 도메인 링커는 상기 제1 V_H 도메인과 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 상기 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결시키고;

상기 제2 scFv 도메인은 제3 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결되고, 상기 제3 도메인 링커는 상기 제2 V_H 도메인과 상기 제2 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 상기 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결시키는, CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 2

CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로서,

제1 V_H 및 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되는 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인으로서, 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고, 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성 제1 V_H 도메인 또는 불활성 제1 V_L 도메인이어서, 상기 제1 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않고, 상기 제1 scFv 폴리펩타이드는 임의로 제2 프로테아제 절단 부위를 임의로 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 연결되는, 상기 제1 scFv 도메인, 및

제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인 사이에 제3 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 제2 scFv 도메인으로서, 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 도메인은 상호작용하여 제2 V_H/V_L 쌍을 형성하고, 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 중 하나는 불활성 제2 V_H 또는 불활성 제2 V_L 도메인이어서, 상기 제2 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는, 상기 제2 scFv 도메인을 포함하되,

상기 제1 scFv 도메인은 제2 도메인 링커를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결되고, 상기 제2 도메인 링커는 상기 제1 V_H 도메인과 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 상기 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결시키고;

상기 제2 scFv 도메인은 제3 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결되고, 상기 제3 도메인 링커는 상기 제2 V_H 도메인과 상기 제2 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 상기 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결시키고,

상기 단일 사슬 scFv와, 상기 제1 scFv 링커 모이어티의 상기 제1 프로테아제 절단 부위를 절단할 수 있는 제1 프로테아제의 접촉 시, 상기 불활성 제1 V_H 도메인 또는 상기 불활성 제1 V_L 도메인은 상기 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로부터 분리되고,

제2 프로테아제는 상기 제2 scFv 링커 모이어티의 상기 제2 프로테아제 절단 부위를 절단할 수 있고, 상기 불활성 제2 V_H 도메인 또는 상기 불활성 제2 V_L 도메인은 상기 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로부터 분리되어,

상기 CD-3 항원에 결합할 수 있는 활성 단일 사슬 scFv를 형성하는, CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 3

CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로서,

제1 V_H와 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인으로서, 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고, 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성이어서, 상기 제1 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않고, 상기 제1 scFv 폴리펩타이드는 제2 프로테아제 절단 부위를 임의로 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 연결되는, 상기 제1 scFv 도메인, 및

제1 표적 항원 결합 도메인을 포함하되,

상기 제1 도메인 링커는 상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 상기 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결하는, CD-3 항원에 대해 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 V_L 도메인, 상기 제1 V_H 도메인, 상기 제1 표적 항원 결합 도메인 및 이의 조합으로부터 선택되는 구성원에 연결된 적어도 하나의 반감기 연장 도메인을 추가로 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 제1 V_L 도메인, 상기 제1 V_H 도메인, 상기 제2 V_L 도메인, 상기 제2 V_H 도메인, 상기 제1 표적 항원 결합 도메인, 상기 제2 표적 항원 결합 도메인 및 이의 조합으로부터 선택되는 구성원에 연결된 적어도 하나의 반감기 연장 도메인을 추가로 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 적어도 하나의 반감기 연장 도메인이 상기 불활성 V_H 도메인 및 상기 불활성 V_L 도메인 이외의 도메인에 결합된, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 7

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 적어도 하나의 반감기 연장 도메인이 혈청 단백질에 결합할 수 있는 모이어티를 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 혈청 단백질이 혈청 알부민인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 9

청구항 5 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 도메인이 scFv, 가변 중쇄 도메인(VH), 가변 경쇄 도메인(VL), 나노바디, 펩타이드, 리간드, 또는 소분자를 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 10

청구항 5 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 도메인이 프로테아제 절단 전 상기 단일 사슬 scFv의 N-말단, C-말단 및 이의 조합으로부터 선택된 구성원에 위치된, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 11

청구항 5 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 도메인이 프로테아제 절단 전 상기 scFv 폴리펩타이드의 C-말단 또는 N-말단에 있지 않는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 12

청구항 5 또는 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반감기 연장 도메인이 상기 제1 V_L 도메인, 상기 제1 V_H 도메인, 상기 제2 V_L 도메인, 상기 제2 V_H 도메인, 상기 제1 표적 항원 결합 도메인, 상기 제2 표적 항원 결합 도메인 및 이의 조합으로부터 선택되는 구성원에 절단가능한 모이어티를 포함하는 링커를 통해 결합된, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD-3 항원이 하나 이상의 CD3 항원으로부터 선택되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 항원 결합 도메인이 비정상 세포에 의해 발현되는 항원에 결합하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 비정상 세포가 악성 종양 세포인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 항원 결합 도메인이 세포 표면 수용체에 결합하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 항원 결합 도메인이 scFv, V_H 도메인, V_L 도메인, 비-Ig 도메인 또는 상기 표적 항원에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 표적 항원 결합 도메인이 종양 항원에 특이적으로 결합하는, 단일 사슬 scFv. 폴리펩타이드.

청구항 19

청구항 16에 있어서, 상기 세포 표면 수용체가 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA, FoIR 및 이의 조합으로부터 선택되는 구성원인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 scFv 링커 및 상기 제2 scFv 링커가 동일한 서열 또는 상이한 서열의 폴리펩타이드 링커인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 프로테아제 절단 부위 및 상기 제2 프로테아제 절단 부위가 동일한 프로테아제 또는 상이한 프로테아제에 대한 절단 부위인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 프로테아제 절단 부위 및 상기 제2 프로테아제 절단 부위가 동일한 서열 또는 상이한 서열의 것인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 23

청구항 1, 2 및 4 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 도메인 링커 및 상기 제2 도메인 링커가 동일한 서열 또는 상이한 서열의 폴리펩타이드 링커인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테이나제, 겔라티나제, 및 아스파라긴 펩타이드 리아제 중 적어도 하나에 의해 절단되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서. 상기 프로테아제 절단 부위가 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스민, 콜라겐아제, IV형 콜라겐아제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신형 프로테아제, 트립신형 프로테아제, 엘라스타제형 프로테아제, 서브틸리신형 프로테아제, 악티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM12, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제(uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 항원 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP(FAP-α), 메프린, 그랜자임, 디펩티딜 펩티다제, 및 디펩티딜 펩티다제 IV(DPPIV/CD26) 중 적어도 하나에 의해 절단되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 26

청구항 1 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 도메인이 종양 부위에서 절단되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 상기 종양 미세환경에서 세포에 의해 발현되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 28

청구항 1 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 상기 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드가 투여되는 대상체의 혈액에서 절단되는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 29

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 scFv 폴리펩타이드가 2개 이상의 프로테아제 절단 도메인을 추가로 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 30

청구항 5 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 도메인이 상기 반감기 연장 도메인 또는 상기 CD-3 결합 도메인에 있는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 31

청구항 5 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 도메인이 상기 반감기 연장 도메인 또는 상기 CD-3 결합 도메인에 있지 않는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 32

청구항 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인이 인간 CD-3에 특이적인 단일-사슬 가변 단편 (scFv) 으로부터 유래된 폴리펩타이드를 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 33

청구항 1 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CD-3 결합 도메인이 CD3ε(엡실론), CD3δ(델타) 및 CD3γ(감마)로부터 선택된 구성원에 특이적인 CD3 결합 도메인인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 하나 이상의 CD3 결합 도메인이 무로모납-CD3(OKT3), 오텔릭시주맙(TRX4), 테플리주맙(MGA031), 비실리주맙(Nuvion), SP34, I2C, X35, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCHT-1 및 WT-31로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 35

청구항 1 내지 34 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인이 인간화된, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 36

청구항 33에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위의 프로테아제 절단 후, 하나 이상의 상기 CD3 결합 도메인이 CD3 발현 세포에 상의 CD3에 대해 K_D 결합 1000 nM 이하를 갖는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위의 프로테아제 절단 후, 하나 이상의 활성화된 CD3 결합 도메인이 CD3 발현 세포 상의 CD3에 대해 K_D 결합 100 nM 이하를 갖는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위의 프로테아제 절단 후, 하나 이상의 활성화된 CD3 결합 도메인이 CD3 발현 세포 상의 CD3에 대해 K_D 결합 10 nM 이하를 갖는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 39

청구항 1 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인이 시노몰구스 CD3과의 교차반응성을 갖는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 40

청구항 1 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인이 본원에 제공된 아미노산 서열을 포함하는 CD3 결합 도메인인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 41

청구항 1 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 항원 결합 도메인이 EGFR 결합 도메인인, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 42

청구항 1 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 V_L 도메인 및 상기 V_H 도메인이 각각 3개 CDR을 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 43

청구항 1 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 불활성 V_L 및 상기 불활성 V_H로부터 선택된 구성원이 상기 V_L

및 V_H의 모 서열과 상대적으로 돌연변이된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 적어도 하나의 CDR을 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 44

청구항 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 불활성 V_L 및 상기 불활성 V_H로부터 선택된 구성원이 상기 V_L 및 V_H의 상기 CDR2의 모 서열과 상대적으로 돌연변이된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 CDR2 도메인을 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 45

청구항 1 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 불활성 V_L 및 상기 불활성 V_H로부터 선택된 구성원이 상기 제1 도메인 링커 및 상기 제1 scFv 링커로부터 선택된 구성원을 상기 CDR에 혼입시킴에 의해 상기 V_L 및 V_H의 상기 CDR의 모 서열과 상대적으로 돌연변이된 적어도 하나의 CDR을 포함하는, 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드.

청구항 46

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 따른 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 47

청구항 46의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 48

청구항 47에 따른 벡터로 형질감염된 숙주 세포.

청구항 49

하기로부터 선택되는 구성원을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 구성원이:

(i) 청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 따른 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드;

(ii) 청구항 46에 따른 폴리뉴클레오타이드;

(iii) 청구항 47에 따른 벡터;

(iv) 청구항 48에 따른 숙주 세포 및 이들의 조합; 및

(v) 약제학적으로 허용되는 담체로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 50

청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 따른 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 생성하기 위한 방법으로서, 상기 방법이 상기 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드의 발현을 가능하게 하는 조건하에서 청구항 1 내지 45 중 어느 한 항의 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터로 형질전환되거나 형질감염된 숙주 세포를 배양하고, 상기 배양물로부터 생성된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 회수하고 정제함을 포함하는, 방법.

청구항 51

증식성 질환, 종양성 질환, 염증 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편대숙주 질환 또는 숙주대이식편 질환의 치료 또는 개선을 위한 방법으로서, 상기 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에게 청구항 1 내지 45 중 어느 한 항에 따른 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 52

청구항 52에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

청구항 53

하기를 포함하는 프로드럭 조성물로서,

i) 제1 scFv 도메인이 CD3에 특이적으로 결합하지 않도록, 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함하는 CD3 결합 도메인을 암호화하는 제1 폴리펩타이드 서열;

ii) 제2 scFv 도메인이 종양 항원에 특이적으로 결합하지 않도록 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 제2 scFv 도메인을 포함하는 종양 항원 결합 도메인을 암호화하는 제2 폴리펩타이드 서열; 및

iii) 임의로 적어도 하나의 반감기 연장 도메인을 포함하는, 프로드럭 조성물.

청구항 54

청구항 54에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 서열 및 상기 제2 폴리펩타이드 서열이 임의로 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티에 의해 작동적으로 연결되어 있는, 프로드럭 조성물.

청구항 55

프로드럭 조성물로서,

i) a) 제1 scFv 도메인이 CD3에 특이적으로 결합하지 않는, 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함하는 제1 CD3 결합 도메인, 및 b) 제1 종양 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열;

ii) a) 제2 scFv 도메인이 CD3에 특이적으로 결합하지 않는 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 제2 scFv 도메인을 포함하는 제2 CD3 결합 도메인 및 b) 제2 종양 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열; 및

iii) 임의로 적어도 하나의 반감기 발현 도메인을 포함하되,

상기 제1 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 도메인이 CD-3에 특이적으로 결합하고/하거나 상기 제2 V_H도메인 및 상기 제1 V_L 도메인이 CD-3에 특이적으로 결합하는, 프로드럭 조성물.

청구항 56

청구항 56에 있어서, 상기 제1 종양 항원 결합 도메인 및 상기 제2 종양 항원 결합 도메인이 동일한 종양 항원에 결합하는, 프로드럭 조성물.

청구항 57

청구항 56에 있어서, 상기 제1 종양 항원 결합 도메인 및 상기 제2 종양 항원 결합 도메인이 상이한 종양 항원 단백질에 결합하는, 프로드럭 조성물.

청구항 58

청구항 56에 있어서, 상기 제1 종양 항원 결합 도메인이 제1 종양 세포 상에 존재하는 제1 종양 항원에 결합하고, 상기 제2 종양 항원 결합 도메인이 상기 제1 종양 세포 상에 존재하는 제2 종양 항원에 결합하는, 프로드럭 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 3월 8일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/305,092호의 우선권을 주장하고 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용된다.

배 경 기 술

[0003] 개별 세포 또는 특이적 세포 유형의 선택적 파괴는 흔히 다양한 임상 세팅에서 요구될 수 있다. 예를 들어, 건강한 세포 및 조직을 가능한 한 온전하고 손상되지 않은 상태로 유지하면서 종양 세포를 특이적으로 파괴하는 암 치료요법이 1차 목표이다. 하나의 상기 방법은 종양에 대한 면역 반응을 유도하여 천연 킬러 (NK) 세포와 같은 면역 이펙터 세포를 만들거나 세포독성 T 림프구 (CTL) 공격을 수행하고 종양 세포를 파괴하는 것이다.

[0004] 종양-관련 항원에 대한 보다 우수한 결합 특이성 및 친화성을 제공하는 온전한 모노클로날 항체 (MAb)의 사용은 암 치료 및 진단 분야에 성공적으로 적용되어 왔다. 그러나, 온전한 MAb의 대형 크기, 혈액 풀에서 이들의 불량한 생-분포 및 오랜 지속성은 이들의 임상 적용을 제한하였다. 예를 들어, 온전한 항체는 종양 영역 내 특이적 축적을 나타낼 수 있다. 생분포 연구에서, 주변 영역에서 1차 축적과 함께 불균질한 항체 분포는 종양을 정확하게 조사하는 경우 주지된다. 종양 괴사, 불균질한 항원 분포 및 증가된 간질 조직 압력으로 인해, 온전한 항체 작제물을 사용해서는 종양의 중앙 부분에 도달할 수 없다. 대조적으로, 보다 작은 항체 단편은 급속 종양 국재화를 보여주고 종양으로 보다 깊게 침투하고, 또한 혈류로부터 상대적으로 신속하게 제거된다.

[0005] 모 MAb의 작은 결합 도메인으로부터 유래된 단일 사슬 단편 (scFv)은 임상 적용을 위해 온전한 MAb 보다 양호한 생분포를 제공하고 종양 세포를 보다 효율적으로 표적화할 수 있다. 단일 사슬 단편은 세균으로부터 효율적으로 가공될 수 있지만, 대부분의 가공된 scFv는 1가 구조물을 갖고 이들의 모 MAb ((C(c), D)와 비교하여 2가 화합물이 경험하는 결합성의 부재로 인해 감소된 종양 축적, 예를 들어, 종양 세포에 대한 단기 체류 시간 및 특이성을 보여준다.

[0006] scFv의 유리한 성질에도 불구하고, 특정 특성은 암 화학치료요법에서 이들의 완전한 임상적 배치를 방해한다. 특히 주지할 것은 이들 제제의 환부와 건강한 조직 둘 다에 통상적인 세포 표면 수용체로의 표적화로 인해 환부와 건강한 조직 간의 이들의 교차-반응성이다. 개선된 치료학적 지수를 갖는 ScFv는 이들 제제의 임상 활용에서 유의적 진전을 제공한다. 본 발명은 상기 개선된 scFv 및 이를 제조하고 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 개선된 scFv는 이량체 화합물을 형성함에 의해 단일 유닛에 의해 입증된 결합성 부재를 극복하는 예상치 않은 이득을 갖는다.

발명의 내용

[0007] 다양한 구현예에서, 본 발명은 이분된 폴리펩타이드를 제공한다. **도 53**을 참조로, 예시적 구현예에서, 폴리펩타이드의 2개 영역은 절단시 2개 영역의 분리를 가능하게 하는 하나 이상의 절단 부위를 갖는 하나 이상의 절단 가능한 링커 (CL)를 포함할 수 있는 보다 큰 폴리펩타이드로의 단일 결합으로부터 크기가 다양한 scFv 지역적 링커 (RL)에 의해 연결되어 있다. 폴리펩타이드 2개 영역의 각각은 적어도 하나의 비-절단 가능한 링커 (NCL^1 및 NCL^2)를 통해 T-세포 활성화 단백질 (αCD3, αCD16, αTCRα, αTCRβ, αCD28 등)에 표적화된 불활성화된 scFv에 연결된 하나 이상의 질환 표적화 도메인 (예를 들어, scFv, sdAb, 세포 수용체 도메인, 렉틴 등을 포함하는 단일 사슬 결합 도메인의 임의의 포맷일 수 있는 표적 항원 결합 도메인)을 함유한다. T-세포 활성화 도메인을 표적화하는 scFv는 이들의 V_H 또는 V_L 분절에서 불활성화되고 각 scFv의 2개의 분절은 환부 조직에서 절단에 민감할 수 있는 절단 가능한 링커 (CL1 및 CL2)를 사용하여 연결된다.

[0008] 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드 작제물은 통상적인 모노클로날 항체 및 다른 보다 작은 이특이적 분자에 비해 다수의 치료학적 이점을 제공한다. 특히 주지할 것은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 조건적 활성화이다. 작제물은 필수적으로 이들의 의도된 표적 항원에 결합할 수 있는 상태로 남아 있지만, CD3 신호 전달 활성은 폴리펩타이드 자체의 구조물로 프로그램화된 고유한 폴리펩타이드 분해 단계에 의존한다. 따라서, 본 발명의 예시적 폴리펩타이드의 비-환부의 정상 조직으로의 특이적 활성은, 유사한 항체 및 항체 단편의 것과 비교되는 경우 유의적으로 감소된다. 폴리펩타이드가 이들의 목적하는 작용 부위로의 진행 동안에는 "사일런트" 상태로 유지되면서 이들의 목적하는 부위에서 "작동(turn on)"하는 폴리펩타이드의 능력은 특이적으로 결합하는 폴리펩타이드 치료제 분야에서 주목할만한 진전이고, 용이하게 디자인될 수 있고 발현 가능한 약물이 될 만한 포맷의 강력하고 특이적인 치료제의 전망을 제공한다.

[0009] 일반적으로, 재조합 폴리펩타이드 약제의 효과는 흔히 폴리펩타이드 자체의 고유하고 신속한 약동학에 의해 제한되고, 폴리펩타이드의 신속한 제거를 유도한다. 본 발명의 예시적 항원-결합 폴리펩타이드에 의해 제공되는 추가의 이득은 반감기 연장 도메인, 예를 들어, HSA에 특이적으로 결합하는 결합 도메인을 갖는 것으로 인해 연장된 약동학 제거 반감기이다. 이와 관련하여, 본 발명의 예시적 항원-결합 폴리펩타이드는 연장된 혈청 잔류

반감기를 갖는다. 상기 모티프의 예시적 폴리펩타이드 작제물은 일부 구현예에서 약 2일, 3일, 약 5일, 약 7일, 약 10일, 약 12일, 또는 약 14일의 반감기를 갖는다. 이것은 비교적 상당히 짧은 제거 반감기를 갖는 BiTE 또는 DART 분자와 같은 다른 결합 단백질과는 유망하게 대조적이다. 예를 들어, BiTE CD19×CD3 이특이적 scFv-scFv 융합 분자는 이의 짧은 제거 반감기로 인해 연속 정맥내 주입 (i.v.) 약물 전달을 필요로 한다. 본 발명의 예시적 항원-결합 폴리펩타이드의 보다 긴 고유 반감기가 상기 단점을 해결함으로써, 저용량 약제학적 제형과 같은 증가된 치료학적 잠재력, 감소된 주기적 투여 및/또는 본 발명의 화합물이 혼입된 신규한 약제학적 조성물을 가능하게 한다.

[0010] 본 발명의 예시적 항원-결합 폴리펩타이드는 또한 증진된 조직 침투 및 분포 및 감소된 제1 통과 신장 제거를 위해 최적의 크기를 갖는다. 상기 신장은 일반적으로 약 50 kDa 미만의 분자를 여과 제거하기 때문에, 단백질 치료제의 디자인에서 제거를 감소시키기 위한 노력은 단백질 융합, 당화 또는 폴리에틸렌 글리콜 중합체 (즉, PEG)의 첨가를 통해 분자 크기를 증가시키는데 집중되었다. 그러나, 단백질 치료제 크기의 증가는 신장 제거를 차단하지만, 보다 큰 크기는 또한 표적 표직으로의 분자 침투를 차단한다. 본원에 기재된 예시적 항원-결합 폴리펩타이드는 신속한 신장 제거를 차단하면서 증진된 조직 침투 및 분배 및 최적의 효능을 가능하게 하는 작은 크기를 갖는 알부민과 연합함에 의해 이를 회피한다. 다양한 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 절단 가능한 링커에 의해 치료학적 활성 성분으로부터 분리되어 있는 분자에서 특정 위치에 위치된다. 따라서, 예를 들어, 목적하는 표적에 도달하는 즉시, 링커를 절단하는 제제 (예를 들어, 프로테아제, 에스테라제, 환원 또는 산화 미세환경)에 의해 반감기 연장 도메인은 치료학적 활성 성분으로부터 절단되어 치료학적 성분의 크기를 감소시키고 조직으로의 이의 침투 또는 세포에 의한 취득을 촉진시킨다. 다른 구현예에서, 상기 반감기 연장 도메인은 항원 결합 도메인과 활성 항-CD-3 도메인 사이에 위치할 것이다.

[0011] 따라서, 예시적 구현예에서, 본 발명은 CD-3 항원에 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 제공한다. scFv 폴리펩타이드는 제1 scFv 도메인, 및 절단 가능한 scFv 링커를 통해 연결된 제2 scFv 도메인을 포함한다. 상기 제1 scFv 도메인은 제1 절단 가능한 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H^1 도메인 및 제1 V_L^1 도메인을 포함한다. V_L 또는 V_H 중 하나는 상기 용어가 본원에 정의된 바와 같이 불활성이다 (즉, VL^1i, VH^1i). 제1 V_H 도메인과 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 scFv를 형성하지만, 불활성 동족체 때문에 scFv는 CD-3에 특이적으로 결합하지 않는다. 제1 scFv 링커 모이어티 (예를 들어, CL1)는 제1 V_H^1과 제1 V_L^1 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 프로테아제 절단 부위에서 제1 scFv 링커의 프로테아제 절단 시, 불활성 V_Hi 또는 불활성 V_Li 도메인은 이의 V_L 또는 V_H 결합 파트너로부터 분리되고 이는 이어서 이의 활성 동족체와 쌍을 형성하여 적당한 쌍을 형성한 항-CD-3 도메인이 형성되고 CD-3 항원에 결합하게 한다. 표적 항원 결합 도메인은 링커를 통해 V_H/V_L 쌍의 활성 동족체에 연결된다.

[0012] 예시적 구현예에서, 제1 scFv 도메인은 임의로 제2 절단 부위 (예를 들어, 프로테아제 절단 부위)를 포함하는 제1 링커 모이어티를 통해 제2 scFv 도메인에 연결된다. 제2 scFv 도메인은 제1 도메인과 많이 유사한 구조를 갖고 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함한다. 제2 scFv 링커 모이어티는 임의로 제2 V_H와 제2 V_L 도메인 사이에 제3 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제2 V_H 도메인과 제2 V_L 도메인은 상호작용하여 제2 V_H/V_L 쌍을 형성한다. 상기된 제1 V_H/V_L 쌍과 관련하여, 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 중 하나는 불활성이어서 제2 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않고, 제1 및 제2 scFv 결합 도메인 간의 복합체에 결합하지 않는다. 제2 scFv 도메인은 제2 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제2 도메인 링커는 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결한다. 표적 항원 결합 도메인은 링커를 통해 V_H/V_L 쌍의 활성 동족체에 연결된다.

[0013] 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 절단 가능한 링커에서 절단되고, 활성 CD-3 결합 도메인이 형성되고, 이는 CD-3 항원을 나타내는 세포의 존재하에 CD-3 항원에 결합한다. 유사하게, 표적 항원 결합 도메인은 표적 항원에 결합한다.

[0014] 예시적 구현예에서, 본 발명은 CD-3 항원으로 지시되는 단일 scFv 도메인을 갖는 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 scFv 폴리펩타이드는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함한다. 상기 제1 scFv 링커 모이어티는 제1 V_H와 제1 V_L 도메인 사이에 제

1 절단 부위, 예를 들어, 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제1 V_H 도메인과 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고 여기서, 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성이다. 따라서, 제1 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합할 수 없다. 제1 scFv 폴리펩타이드는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제1 도메인 링커는 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결한다. 제1 표적 항원 결합 도메인은 불활성 V_L 또는 불활성 V_H에 연결되지 않는다.

[0015] 예시적 구현예에서, 상기된 한쌍의 단일 도메인 scFv 작제물이 제공된다. 작제물의 쌍은 이들의 쌍 형성된 CD-3 결합 도메인을 통해 CD-3 항원에 협력적으로 결합한다. 쌍의 개별 scFv 분자의 쌍 형성 CD-3 부위의 CD-3 항원으로의 결합은 상기 쌍의 각각의 구성원의 표적 항원 결합 도메인의 이의 동족체 항원으로의 결합에 의해 촉진되고, 증진되고/되거나 구동된다.

[0016] 일부 구현예에서, 2개 이상의 가역적 불활성의 CD3 결합 도메인, 2개 이상의 표적 표적 항원 결합 도메인, 임의로 하나 이상의 반감기 연장 도메인 및 하나 이상의 프로테아제 절단 도메인을 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 항원-결합 폴리펩타이드가 제공되고; 여기서, 프로테아제 절단 도메인의 프로테아제 절단 시, 상기 CD3 결합 도메인은 활성이 되고 CD3에 결합한다. 예시적 구현예에서, CD3 결합 도메인은 활성이 되고 프로테아제 절단 부위의 절단 후 CD3에 결합할 수 있다. 다양한 구현예에서, CD3 결합 도메인은 프로테아제 절단 부위의 절단 및 표적 항원 결합 도메인 (들)에 의한 표적 항원(들)의 결합 후 활성이 된다. 일부 구현예에서, CD3으로의 결합은 T 세포를 활성화시키고, 이는 이어서 환부 (예를 들어, 암성) 세포를 파괴한다.

[0017] 예시적 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 CD3에 선택적으로 결합하는 결합 도메인을 포함하는 scFv를 포함한다. CD3 결합 도메인은 CD3에 선택적으로 결합할 수 있는 V_H 또는 V_L을 포함한다. 상기 V_H 또는 V_L은 각각 V_L 또는 V_H와 쌍을 형성한다.

[0018] 본 발명의 폴리펩타이드는 본원에서 CD3 결합 도메인 (들) 및 프로테아제 절단 부위(들)이 혼입된 scFv를 포함하는 조건적 CD3 결합 폴리펩타이드를 참조로 본원에 설명되고, 상기 절단 부위는 프로테아제에 의한 절단시 불활성 V_L 또는 V_H를 각각 이의 쌍 형성 활성 V_H 또는 V_L로 부터 분리하여, CD3 결합 도메인 (들)을 활성화시키고 이의(이들의) CD3으로의 결합을 가능하게 한다. 대표적인 scFv는 프로테아제 절단 부위를 포함하는 폴리펩타이드 링커를 통해 연결된 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 포함한다. 상기 CD3 결합 도메인은 가역적으로 불활성이고, 따라서,이는 실질적으로 프로테아제 절단 부위의 프로테아제 절단 때까지 CD3에 결합할 수 없다. 프로테아제 절단 부위를 절단할 수 있는 대표적인 프로테아제는 암 세포에 의해 발현되거나 종양 미세환경 내 국재화된 프로테아제이다. 예시적 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 적어도 하나의 표적 항원 결합 부위를 추가로 포함한다. 대표적인 표적 항원은 암 세포의 표면 상에 발견되는 항원, 예를 들어, EGFR이다.

[0019] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인은 표적 항원 결합 도메인이 표적 항원(들)에 결합하기 전에 절단된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인은 항원 결합 도메인 (들)이 표적 항원에 결합한 후에 절단된다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 2개 이상의 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이한 폴리펩타이드 서열을 갖는다. 다양한 구현예에서, 2개 이상의 항원 결합 도메인은 동일하거나 상이한 폴리펩타이드 서열을 갖고 동일한 표적 항원에 결합한다. 예시적 구현예에서, 2개 이상의 항원 결합 도메인의 폴리펩타이드 서열은 상이하고 2개 이상의 도메인은 동일한 표적 항원 또는 상이한 표적 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인 각각은 동일한 세포 상에 상이한 서열 또는 구조의 표적 항원에 결합한다. 예시적 구현예에서, 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인 각각은 2개 이상의 세포 각각 상에 상이한 서열의 항원에 결합한다. 다양한 구현예에서, 2개 이상의 항원 결합 도메인 각각은 2개 이상의 세포 각각 상에 동일한 서열 또는 상이한 서열의 항원에 결합한다.

[0020] 본원에 기재된 것은 조건적으로 결합하는 항원 결합 폴리펩타이드, 이의 약제학적 조성물, 및 상기 항원 결합 폴리펩타이드를 제조하기 위한 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 본 발명의 항원 결합 폴리펩타이드를 사용하는 질환, 장애 또는 병태의 치료 방법이다.

[0021] 본 발명의 다른 목적, 구현예 및 이점은 하기 상세한 설명에서 자명하다.

도면의 간단한 설명

[0022] 본 발명의 신규 특성은 첨부된 청구항에서 구체적으로 제시된다. 본 발명의 특성 및 이점의 보다 양호한 이해는 본 발명의 원리가 사용되는 예시적 구현예를 제시하는 하기의 상세한 설명을 참조로 수득되고, 이의 첨부된 도면은 다음과 같다:

도 1a는 일시적으로 발현된 프로덴트 1-4의 SDS-PAGE 프로파일을 보여준다.

도 1b는 투석 후 역-계산된 Pro1-4 발현 수준을 보여준다.

도 2a는 정제된 단백질의 분석적 크기 배제 크로마토그래피를 보여준다.

도 2b는 정제된 단백질의 분석적 크기 배제 크로마토그래피를 보여준다.

도 2c는 정제된 단백질의 분석적 크기 배제 크로마토그래피를 보여준다.

도 2d는 정제된 단백질의 분석적 크기 배제 크로마토그래피를 보여준다.

도 3은 Pro5: 프로덴트 플랫폼 2를 보여준다.

도 4는 Pro6 및 Pro7: 이기능성 파트너를 보여준다. **도 4**는 항-CD3scFv에서 V_H 또는 V_L의 CDR2로의 EK 절단 부위의 삽입이 CD-3 결합 및 활성을 폐지시킴을 확인시킨다.

도 5는 Pro8: 양성 대조군을 보여준다. **도 5**는 scFv 링커에서 EK 부위의 삽입이 scFv 폴딩 및 CD-3 결합을 차단하지 않음을 확인시켜준다.

도 6은 Expi293에서 5-8 - 일시적 발현을 보여준다.

도 7은 정제된 프로덴트 5-8이 SEC 상에서 단량체성 프로파일을 보여줌을 입증하는 데이터이다. **도 7a**는 Pro 5 - G8:(I2ci)x2:D12::His6을 보여준다.

도 7은 정제된 프로덴트 5-8이 SEC 상에서 단량체성 프로파일을 보여줌을 입증하는 데이터이다. **도 7b**는 Pro 6 - G8:(I2ci)x2:I2Ci::His6을 보여준다.

도 7은 정제된 프로덴트 5-8이 SEC 상에서 단량체성 프로파일을 보여줌을 나타낸다. **도 7c**는 Pro 7 - I2Ci:D12(sdAb)::His6을 보여준다.

도 7은 정제된 프로덴트 5-8이 SEC 상에서 단량체성 프로파일을 보여줌을 입증하는 데이터이다. **도 7d**는 Pro 8 - G8(sdAb):I2Cflag::His6을 보여준다.

도 8은 SDS-PAGE 상에서 Ni-excel 정제된 플랫폼 2 단백질을 보여준다.

도 9는 4개 유형의 결합/활성 검정을 보여준다.

도 10a는 플랫폼 2 프로덴트가 hEGFR에 결합함을 보여준다. **도 10a**는 프로덴트가 EGFR에 결합함을 보여준다- ELISA(rhEGFR-Fc, 항-His-HRP 검출.

도 10b는 플랫폼 2 프로덴트가 hEGFR에 결합함을 보여준다. **도 10b**는 EGFR로의 프로덴트 결합을 보여준다 - FACS OVCAR8 항-His FITC 검출.

도 11a는 불활성 플랫폼 2 프로덴트가 CD3에 결합하지 않음을 보여준다. **도 11a**는 프로덴트가 CD3에 결합함을 보여준다 - ELISA(cyCD3-Flag-Fc, 항-His-HRP 검출.

도 11b는 불활성 플랫폼 2 프로덴트가 CD3에 결합하지 않음을 보여준다. **도 11a**는 CD3로의 프로덴트 결합을 보여준다 - FACS 주르캣 항-His-FITC 검출을 사용하여 결정됨.

도 12는 Pro6 및 Pro7을 보여준다: 프로테아제 절단에 의한 CD3 결합의 활성화.

도 13은 재조합 엔테로키나제에 의한 프로덴트의 절단을 보여준다.

도 14a는 EK 절단 후 프로덴트의 CD3으로의 결합을 시험하기 위한 ELISA 검정 포맷을 보여준다 (샌드위치 ELISA).

도 14b는 EK 절단 후 Pro6이 CD3에 결합하지 않음을 보여준다 (샌드위치 ELISA). **도 14b**는 Pro6이 rEGFR::huFC에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3::Flag::huFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 14c는 EK 절단 후 Pro7이 CD3에 결합하지 않음을 보여준다 (샌드위치 ELISA). **도 14c**는 Pro7이

rEGFR::huFC에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3::Flag::huFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 14d는 EK 절단 후 Pro6 + Pro7이 협력적으로 CD3에 결합함을 보여준다 (샌드위치 ELISA). **도 14d**는 Pro6 + Pro7이 rEGFR::huFC에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3::Flag::huFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 14e는 EK 절단 후 Pro6 + Pro7이 CD3에 협력적으로 결합함을 보여준다 (샌드위치 ELISA).

도 15a는 EGFR-발현 세포의 표면 상에 EK 절단 후 CD3으로의 결합을 시험하기 위한 FACS 검정 포맷을 보여준다 (샌드위치 FACS).

도 15b는 EK 절단 후 Pro6이 CD3에 결합하지 않음을 보여준다 (샌드위치 FACS). **도 15b는** EK 분해된 Pro6의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 15c는 EK 절단 후 Pro7이 CD3에 결합하지 않음을 보여준다 (샌드위치 FACS). **도 15c는** EK 분해된 Pro7의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::huFC로 검출된다.

도 15d는 EK 절단 후 Pro6 + Pro7이 협력적으로 CD3에 결합함을 보여준다 (샌드위치 FACS). **도 15d는** EK 분해된 Pro6+Pro7의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::huFC로 검출된다.

도 15e는 EK 절단 후 Pro6 + Pro7이 협력적으로 CD3에 결합함을 보여준다 (샌드위치 FACS).

도 16은 Pro 5에 의한 CD3 결합이 EK에 의한 단백질용해 절단 후 활성화됨을 보여준다. Pro5에 의한 CD3 결합은 EK에 의한 단백질용해 절단 후 활성화된다. **도 16**은 EK 분해된 Pro5의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::huFC로 검출된다.

도 17은 Pro8: 대조군 분자를 보여준다. **도 17**는 scFv 링커에서 EK 부위의 삽입이 scFv 폴딩 및 CD3 결합을 차단하지 않음을 확인시켜준다.

도 18a는 Pro8: 대조군 분자를 보여준다. **도 18a**는 scFv 링커에서 EK 부위의 삽입이 scFv 폴딩 및 CD3 결합을 차단하지 않음을 확인시켜준다. **도 18a**는 Pro8이 rhEGFR::hFC에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3::Flag::huFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 18b는 Pro8: 대조군 분자를 보여준다. **도 18b**는 scFv 링커에서 EK 부위의 삽입이 scFv 폴딩 및 CD3 결합을 차단하지 않음을 확인시켜준다. **도 18b는** EK 분해된 Pro8의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 18c는 Pro8: 양성 대조군 분자를 보여준다.

도 19는 EK 절단이 협력적으로 Pro6+Pro7과 함께 EGFR+ 표적 세포의 T-세포 사멸을 활성화시키지만, Pro8과 함께 사멸을 감소시킨다. **도 19a**는 Pro6에 대한 결과를 보여준다.

도 19는 EK 절단이 협력적으로 Pro6+Pro7과 함께 EGFR+ 표적 세포의 T-세포 사멸을 활성화시키지만, Pro8과 함께 사멸을 감소시킨다. **도 19b**는 Pro7에 대한 결과를 보여준다.

도 19는 EK 절단이 협력적으로 Pro6+Pro7과 함께 EGFR+ 표적 세포의 T-세포 사멸을 활성화시키지만, Pro8과 함께 사멸을 감소시킨다. **도 19c**는 Pro6+Pro7에 대한 결과를 보여준다.

도 19는 EK 절단이 협력적으로 Pro6+Pro7과 함께 EGFR+ 표적 세포의 T-세포 사멸을 활성화시키지만, Pro8과 함께 사멸을 감소시킨다. **도 19d**는 Pro8에 대한 결과를 보여준다.

도 20a는 Pro25를 보여준다.

도 20b는 Pro26을 보여준다.

도 20c는 Pro27을 보여준다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21a**는 Pro6 + Pro7이 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD3::Flag::hFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21b**는 Pro6+Pro9이 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD4::Flag::hFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21c**는 Pro6 + Pro26이 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD3::Flag::hFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21d**는 Pro6 + Pro27이 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD3::Flag::hFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21e**는 Pro7+Pro25가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD3::Flag::hFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 21은 활성 CD3 결합 도메인의 생성이 2개 아암의 표적 결합에 의존함을 보여준다. GFP는 OvCar8 세포의 표면 상에서 발현되지 않는다. **도 21f**는 Pro9 + Pro25가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 b-cyCD3::Flag::huFC, SAV-HRP로 검출된다.

도 22는 메트리파제 (M) 절단 부위을 갖는 Pro8 및 모 Pro8의 절단 후 암 세포와 상호작용하는 절단된 Pro8의 생성물을 보여준다. **도 22**는 αCD3 scFv 링커가 상이한 길이 및 프로테아제 특이성을 혼입하도록 변형될 수 있음을 입증한다.

도 23a는 rhEGFR::hFC로의 샌드위치 ELISA Pro8 결합으로부터의 데이터를 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3E::Flag::huFc, SAV-HRP와 함께 EK 절단 전 및 후 검출된다.

도 23b는 rhEGFR::hFC로의 샌드위치 ELISA Pro8 MS (14aa 링커) 결합으로부터의 데이터를 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3E::Flag::huFc, SAV-HRP와 함께 매트리프타제 절단 전 및 후 검출된다.

도 23c는 rhEGFR::hFC로의 샌드위치 ELISA Pro8 ML (24aa 링커) 결합으로부터의 데이터를 보여주고, 이는 비오틴-cyCD3E::Flag::huFc, SAV-HRP와 함께 ST14 절단 전 및 후 검출된다.

도 24a는 EK에 의한 절단 전 및 후에 Pro8의 OvCAR8로의 결합으로부터의 FACS 데이터이고 이는 AF488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 24b는 ST14에 의한 절단 전 및 후에 Pro8 MS (14aa 링커)의 OvCAR8로의 결합으로부터의 FACS 데이터이고 이는 AF488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 24c는 ST14에 의한 절단 전 및 후에 Pro8 ML (24aa 링커)의 OvCAR8로의 결합으로부터의 FACS 데이터이고 이는 AF488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 25는 추가의 대표적 프로덴트 도식을 보여준다. **도 25**는 완전한 활성 αCD3 scFvs I2C (Pro8, Pro11) 및 OKT3 (Pro15)을 보여준다.

도 26은 활성 CD3 결합 부위가 없는, 대표적 불완전 αCD3 프로덴트 조합을 보여준다.

도 27a는 Pro6+Pro10이 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 27b는 Pro6+Pro14가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 27c는 Pro7+Pro9가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 27d는 Pro7+Pro12가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 27e는 Pro9+Pro12가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 27f는 Pro10+Pro14가 rhEGFR에 결합함을 보여주고, 이는 비오틴-cyCD4::Flag::FC, SAV-HRP로 검출된다.

도 28은 N-말단 내지 C-말단 표적화 도메인 위치에서 변화된 대표적 Pro 구조 및 CD3 결합에 대한 Pro 도메인 배향의 효과를 보여준다.

도 29는 C-말단 대 N-말단 표적 결합 도메인이 유사 활성을 가짐을 보여준다. **도 29a**는 Pro6+Pro9의 OVCAR8 결합으로부터의 FACS 데이터를 보여준다.

도 29는 C-말단 대 N-말단 표적 결합 도메인이 유사 활성을 가짐을 보여준다. **도 29b는** EK 분해된 Pro6+Pro7의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 A488-cyCD3::Flag::hFC로 검출된다.

도 30은 단일특이적 대 이원 표적화 도메인의 효과를 탐지하기 위해 사용되는 대표적 Pro 구조물을 보여준다.

도 31. 이원 표적화는 별도의 표적 분자에 결합해야만 하는 sdAb를 사용하여 실행가능하다. **도 31a**는 Pro9+Pro14의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 31. 이원 표적화는 별도의 표적 분자에 결합해야만 하는 sdAb를 사용하여 실행가능하다. **도 31b는** EK 분해된 Pro6+Pro7의 OVCAR-8로의 결합을 보여주고, 이는 AF488-cyCD3::Flag::huFC로 검출된다.

도 32a는 상보적 αCD3 도메인과 함께 대표적 프로덴트 조합을 보여준다.

도 32b는 상보적 αCD3 도메인과의 대표적 프로덴트 조합, 즉, Pro6+Pro9 (단일 - 시스 + 이원 - 트랜스 분자 표적화)를 보여준다.

도 32c는 상보적 αCD3 도메인과의 대표적 프로덴트 조합, 즉, Pro9+Pro14 (이원 분자 - 트랜스로만 표적화)를 보여준다.

도 33a는 Pro6+Pro7의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 33b는 Pro9+Pro10의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 33c는 Pro12+Pro14의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 33d는 Pro7+Pro10의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 33e는 Pro6+Pro9의 OVCAR8로의 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 34a는 Pro6+Pro12의 OVCAR8로의 결합의 샌드위치 FACS (트랜스로만 결합)로부터의 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 34b는 Pro7+Pro14의 OVCAR8로의 결합의 샌드위치 FACS (트랜스로만 결합)로부터의 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 34c는 Pro9+Pro14의 OVCAR8로의 결합의 샌드위치 FACS (트랜스로만 결합)로부터의 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3으로 검출된다.

도 34d는 Pro10+Pro12의 OVCAR8로의 결합의 샌드위치 FACS (트랜스로만 결합)로부터의 데이터를 보여주고, 이는 AF488-cyCD3로 검출된다.

도 35a는 TDCC를 보여준다: 시스 + 트랜스 및 트랜스로만의 활성은 유사하다. **도 35a**는 절단되고 비절단된 TDCC OVCAR8 LucB 시스 결합 프로덴트를 보여준다. (Pro6+Pro7, Pro6+Pro9, Pro7+Pro10).

도 35b는 TDCC를 보여준다: 시스 + 트랜스 및 트랜스로만의 활성은 유사하다. **도 35b**는 절단되고 비절단된 TDCC OVCAR8 LucB 트랜스 결합 프로덴트를 보여준다. (Pro9+Pro14; Pro6+Pro18)

도 36은 TDCC를 보여준다 - 양성 대조군 프로덴트는 EK 절단 후 활성을 상실한다: 절단되고 비절단된 프로덴트 8, 11, 15와 함께 OVCAR8 LucB 세포의 사멸을 위한 TDCC 데이터.

도 37은 OVCAR8-lux 세포 단일 피크에서 EK-His6의 안정한 발현이 비형질감염된 세포에 대한 EK 발현을 위해 염색하고 연장된 곡선은 EK 발현 벡터로 안정하게 형질감염된 세포에 대한 EK 발현을 위해 염색함을 보여준다.

도 38은 EK 발현하는 OVCAR8 클론 (높은, 중간 및 낮은 발현)을 보여준다.

도 39는 EK 발현 OVCAR8 세포에 의한 용량 의존적 프로덴트 활성화를 보여준다. **도 39a**는 EK 발현하는 OVCAR-8 클론으로의 비절단된 Pro6+Pro9 결합을 보여주고 표지된 cyCD3ε를 사용하여 검출된다.

도 39는 EK 발현 OVCAR8 세포에 의한 용량 의존적 프로덴트 활성화를 보여준다. **도 39b**는 EK 발현하는 OVCAR-8 클론으로의 비절단된 Pro6+Pro9 결합에 대한 FACS 데이터를 보여주고 형광성 표지된 cyCD3ε를 사용한다.

도 40a는 EK의 존재 및 부재하에 Pro6+Pro9에 의한 OVCAR8 세포의 TDCC 사멸 데이터를 보여준다.

도 40b는 Pro6+Pro9에 의한 EK 발현하는 OVCAR8 클론에 대한 TDCC 데이터를 보여준다.

도 41a는 αCD3 V_H 및 V_L에서 불활성화 CDR 변화를 동정하기 위해 사용되는 구조적 모델을 보여준다: 상동성 모델을 보여주는 αCD3e scFv의 상동성 모델링, 5fxc.pdb를 사용한 스위스-모델; scFv-SM3, 69% 동일성 GMQE

0.77 QMEAN -1.11.

도 41b는 αCD3 V_H 및 V_L에서 불활성화 CDR 변화를 동정하기 위해 사용되는 구조적 모델을 보여준다: 1xiw.pdb, scFv와 함께 인간CD3-e/d 이량체와 정렬된 상동성 모델을 보여주는 αCD3e scFv의 상동성 모델링.

도 42a는 CD3e 결합 (V_H 도메인)에 대한 대표적 서열, 및 가장 유사한 인간 생식선 서열과 정렬된 불활성 변이체를 형성하는 돌연변이에 대한 영역을 보여준다.

도 42b는 본 발명의 예시적 프로덴트에서 불활성 변이체 CD3e 결합 (V_H 도메인)에 대한 대표적 서열을 보여준다.

도 43은 CD3e 결합 (V_L 도메인)에 대한 대표적 서열, 및 불활성 변이체 및 가장 유사한 인간 생식선 서열과 정렬된 불활성 변이체를 형성하기 위한 예시적 아미노산 부위를 형성하기 위한 돌연변이에 대한 영역을 보여준다.

도 44a는 결합을 위한 옥테트 검정에 사용하는 예시적 프로덴트를 보여준다.

도 44b는 선택된 프로덴트의 결합 활성을 보여준다 - 옥테트 검정.

도 45a는 Pro23을 보여준다 - 2개의 절반으로의 혈청 절단, 이는 Pro23이 EK 및 트롬빈에 의한 절단에 민감성임을 입증한다.

도 45b는 Pro24를 보여준다 - 2개의 절반으로의 종양 절단, 이는 EK-활성 프로테아제 절단 부위를 보여준다.

도 46은 EK (2), EK 및 트롬빈 (3), 및 단독의 트롬빈(4)에 의한 Pro23(1)의 절단; EK(6)에 의한 Pro24(5)의 절단을 입증하는 SDS PAGE로부터의 데이터를 보여준다.

도 47a는 절단되고 비절단된 Pro23에 의한 OVCAR8의 사멸에 대한 TDCC 데이터를 보여준다.

도 47b는 절단되고 비절단된 Pro24에 의한 OVCAR8의 사멸에 대한 TDCC 데이터를 보여준다.

도 48은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물에 사용하는 대표적 scFv 및 도메인 링커의 서열 및 이들 링커의 절단에 대한 데이터를 제공한다. **도 48a**는 1 nM, 다브실-에단스 (Dabcyl-Edans) 기질에서 MMP9에 의한 MMP9 펩타이드 서열의 절단을 보여준다. **도 48b**는 마우스 혈청에서 MMP9 기질의 절단을 보여준다. **도 48c**는 마우스 혈청에서 MMP9 기질의 절단을 보여준다. **도 48d**는 cyno 혈청에서 MMP9 기질의 절단을 보여준다.

도 49는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물에 사용하는 대표적 링커에 대한 다양한 예시적 폴리펩타이드 서열의 목록이다. **도 49a**는 메프린1a 3 nM에 의한 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 49b**는 메프린1b 3 nM에 의한 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 49c**는 메프린1a 3 nM에 의한 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 48d**는 마우스 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 49e**는 마우스 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 49f**는 cyno 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다.

도 50은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물에 사용하는 대표적 링커에 대한 다양한 예시적 폴리펩타이드 서열의 목록이다. **도 50a**는 매트리프타제 ST14에 의한 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 50b**는 마우스 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 50c**는 인간 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 50d**는 cyno 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다.

도 51a는 혈액 프로테아제에 의해 절단되는, 본 발명의 폴리펩타이드 작제물에 사용하는 예시적 링커 서열을 보여준다. **도 51a**는 트롬빈에 의해 절단된 예시적 펩타이드 기질을 보여준다. **도 51b**는 푸린에 의해 절단된 펩타이드 기질을 보여준다. **도 51c**는 호중구 엘라스타제에 의해 절단된 펩타이드 기질을 보여준다.

도 52는 혈청에 의해 절단되는, 본 발명의 폴리펩타이드 작제물에 사용하는 예시적 링커 서열을 보여준다. **도 52a**는 마우스 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 52b**는 마우스 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다. **도 52c**는 cyno 혈청에서 펩타이드 기질의 절단을 보여준다.

도 53은 본 발명의 예시적 폴리펩타이드 작제물의 성분 부분의 정렬의 유연성을 입증한다.

도 53a는 제1 포맷을 나타내고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하는 경우, 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)은 도메인 링커를 통해 제1 CD-3 V_L 결합 도메인에 결합되고, 이는 이어서 절단 가능한 도메인 링커 (CL1)를 통해 제1 불활성 CD-3 V_Hi 결합 도메인에 결합된다. CL1은 또한 제1 반감기 연장 도메인 (HED)에 결합되고,

이는 도메인 링커를 통해 자체가 제2 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합된 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 결합된다. 제2 CD-3 V_H 결합 도메인은 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 결합하고, 이는 또한 제2 반감기 연장 도메인에 결합한다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53b는 제2 포맷을 나타내고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하는 경우, 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)은 제1 CD-3 V_L 결합 도메인에 결합되고, 이는 이어서 절단 가능한 도메인 링커 (CL1)를 통해 제1 불활성 CD-3 V_Hi 결합 도메인에 결합된다. CD-3 V_Hi는 또한 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고, 이는 도메인 링커를 통해 자체가 제2 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합된 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 결합된다. 제2 CD-3 V_H 결합 도메인은 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 결합되고, 이는 또한 제2 반감기 연장 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53c는 제3 포맷을 나타내고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하는 경우, 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)은 제1 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합되고, 이는 이어서 절단 가능한 도메인 링커 (CL1)를 통해 제1 불활성 CD-3 V_Li 결합 도메인에 결합된다. CD3 V_Li는 또한 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고, 이는 도메인 링커를 통해 자체가 제2 CD-3 V_L 결합 도메인에 결합된 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 결합된다. 제2 CD-3 V_L 결합 도메인은 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 결합되고, 이는 제2 반감기 연장 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53d는 제4 포맷을 나타내고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하는 경우, 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)은 제1 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합되고, 이는 이어서 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 불활성 CD-3 V_Li 결합 도메인에 결합된다. CD-3 V_Li는 또한 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고, 이는 도메인 링커를 통해 자체가 제2 CD-3 V_L 결합 도메인에 결합된 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 결합된다. 제2 CD-3 V_H 결합 도메인은 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 결합되고, 이는 또한 제2 반감기 연장 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53e는 제5 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_L 결합 도메인에 연결되고, 이는 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 연결된다. 제1 표적 항원 결합 도메인은 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결되고, 이는 불활성인 제2 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 자체가 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 결합된 제2 CD-3 V_H 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53f는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_L 결합 도메인에 결합되고 이는 제2 표적 항원 결합 (α-T2)에 연결된다. 제2 표적 항원 결합 도메인은 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결되고, 이는 불활성인 제2 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 연결되고, 자체가 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 결합된 제2 CD-3 V_H 도메인에 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53g는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 제7 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 연결되고 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합되고 이는 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 연결된다.

제1 표적 항원 결합 도메인은 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결되고, 이는 불활성인 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 자체가 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 결합된 제2 CD-3 V_L 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53h는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 제8 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_H 결합 도메인에 결합되고, 이는 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결된다. 제2 표적 항원 결합 도메인은 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결되고, 이는 불활성인 제2 CD-3 V_H 결합 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 자체가 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 결합된 제2 CD-3 V_L 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53i는 본 발명의 폴리펩타이드 접합체의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-에서 C-말단으로 판독하여, 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)은 제1 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 불활성인 제1 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고, 이는 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 제2 반감기 연장 도메인은 불활성인 제2 CD-3 V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고, 제2 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 제2 CD-3 V_H 도메인에 연결되고, 이는 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53j는 본 발명의 폴리펩타이드 접합체의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-에서 C-말단으로 판독하여, 제2 표적 항원 결합 (α-T2)은 제1 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 불활성인 제1 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고 이는 제1 반감기 연장 도메인에 연결되고, 이는 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 제2 반감기 연장 도메인은 scFv 및 불활성인 제2 CD-3 V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 제2 CD-3 V_H 도메인에 연결되고, 이는 제1 표적 항원 결합 (α-T1)에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53k는 본 발명의 폴리펩타이드 접합체의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-에서 C-말단으로 판독하여, 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)은 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 불활성인 제1 CD-3 V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고, 이는 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 제2 반감기 연장 도메인은 불활성인 제2 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 제2 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 제2 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53l은 본 발명의 폴리펩타이드 접합체의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-에서 C-말단으로 판독하여, 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)은 제1 CD-3 V_H 도메인에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 불활성인 제1 CD-3 V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고 이는 제1 반감기 연장 도메인에 결합되고 이는 도메인 링커를 통해 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 제2 반감기 연장 도메인은 불활성인 제2 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 링커 (CL2)를 통해 제2 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 제1 표적 항원 결합 도메인 (α-T1)에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53m은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_L 도메인에 연결된다. CD-3 V_L 도메인은 제1 표적 항원 결합 (α-T1)에 연결되고, 이는 도메인

링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결되고, 이는 제2 CD-3 V_H 도메인에 연결되고 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커를 통해 불활성인 제2 CD-3 V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53n은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_L 도메인에 연결된다. CD-3 V_L 도메인은 제2 항원 결합 (α-T2)에 연결되고, 이는 도메인 링커를 통해 제1 항원 결합 도메인 (α-T1)에 연결되고, 이는 제2 CD-3 V_H 도메인에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 CD3-V_L 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53o는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_L (V_Li)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD3 V_H 도메인에 연결된다. CD-3 V_H 도메인은 제1 표적 항원 결합 (α-T1)에 연결되고, 이는 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결되고, 이는 제2 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 불활성인 제2 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제2 반감기 연장 도메인에 연결된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 53p는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 또 다른 예시적 포맷을 보여주고, 여기서, N-으로부터 C-말단으로 판독하여, 제1 반감기 연장 도메인은 불활성인 제1 CD-3 V_L 결합 도메인 (V_Li)에 연결되고, 이는 제1 절단 가능한 링커 (CL1)를 통해 제1 CD-3 V_H 결합 도메인에 연결된다. 제1 CD-3 V_H 도메인은 제2 표적 항원 결합 도메인 (α-T2)에 연결되고, 이는 도메인 링커를 통해 제1 항원 결합 도메인 (α-T1)에 연결되고, 이는 제2 CD-3 V_L 도메인에 연결되고, 이는 제2 절단 가능한 도메인 링커 (CL2)를 통해 불활성인 제2 제2 CD-3 V_H 도메인 (V_Hi)에 연결되고, 이는 제2 반감기 연장 도메인에 결합된다. 폴리펩타이드의 C-말단은 임의로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 아미노산, 예를 들어, His6의 차단 그룹을 포함한다.

도 54는 본 발명의 예시적 폴리펩타이드 작제물에 대한 대표적 핵산 및 폴리펩타이드 서열을 제공한다. 본 발명에 사용하는 예시적 폴리펩타이드는 C-말단에서 차단됨에 따라서 His_x C-말단 태그와 함께 나타낸 서열은, 이들 태그, 이들 태그의 보다 짧거나 긴 버젼과 함께 사용될 수 있거나 태그 없이 사용될 수 있다.

도 55는 본 발명의 다양한 폴리펩타이드 작제물에 대한 서열번호의 색인 및 이들 작제물에 대한 약칭 명명법을 제공한다.

도 56은 본 발명의 구현예에서 사용하는 링커에 대한 예시적 링커 서열을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] **서론**

[0024] 본원에 기재된 것은 조건적으로 활성화될 수 있는 항원-결합 폴리펩타이드이다. 본 발명의 예시적 폴리펩타이드는 적어도 하나의 표적 항원 결합 도메인, 적어도 하나의 V_H/V_L 쌍 (여기서, V_H 및 V_L 중 적어도 하나는 CD-3으로의 특이적 결합과 관련하여 불활성이다)을 갖는 CD-3에 대한 적어도 하나의 scFv, 폴리펩타이드 작제물의 성분과 공유적으로 결합하는 다양한 scFv 및 도메인 링커, 및 하나 이상의 도메인 및/또는 scFv 링커 내 절단 가능한 부위 및 임의로 하나 이상의 반감기 연장 도메인을 포함한다. 예시적 절단 가능한 부위는 혈청 효소 (예를 들어, 에스테라제), 또는 이에 대하여 폴리펩타이드 작제물이 지시되는 종양의 미세환경에 위치되거나 집중된 분해 효소 (예를 들어, 프로테아제)에 의해 절단가능하다. 예시적 분해 효소는 종양에 의해 발현되거나 종양 미세환경 내에서 발현되는 프로테아제이다. 작제물의 링커에서 적어도 하나의 절단 가능한 부위의 절단시, 상기 작제물로부터 제거된 scFv 쌍의 불활성 구성원(들)은 및 scFv 쌍의 활성 구성원(들)은 이의 활성

동족체와 상호작용한다 (예를 들어, V_H^1/V_Li^1은 V_H^1이 되고; V_Hi^2/V_L^2는 V_L^2이 되고 V_H^1 및 V_L^2은 상호작용하여 CD-3에 특이적으로 결합하는 기능성 scFv를 형성한다). 상기 작제물은 또한 표적 항원 결합 도메인을 통해 선택된 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 예시적 구현예에서, V_H^1 및 V_L^2은 표적 항원 결합 도메인을 V_H^1 및 V_L^2에 추가로 연결하는 도메인 링커에 의해 연결되어 유지된다. 본 발명의 특정 폴리펩타이드 작제물은 또한 이를 필요로 하는 대상체에게 투여 후 폴리펩타이드의 반감기를 증가시키는 하나 이상의 반감기 연장 도메인을 포함한다. 예시적 반감기 연장 도메인은 순환하는 혈장 단백질, 예를 들어, HSA에 대해 지시된 항체 또는 항체 단편이다. 반감기 연장 도메인(들)은 이것과 작제물의 나머지 사이에 하나 이상의 절단 가능한 링커를 갖는 폴리펩타이드 서열 내에 포함될 수 있어 상기 반감기 연장 도메인은 이의 목적이 성취되면, 예를 들어, 작제물이 종양으로 전달되거나 목적하는 생체내 순환 반감기가 종료되면 작제물로부터 절단된다. 반감기 연장 도메인(들)은 이것과 작제물의 나머지 사이에 절단 가능한 링커를 갖지 않는 폴리펩타이드 서열에 포함될 수 있어 반감기 연장 도메인은 CD3 결합 도메인의 활성화 후 폴리펩타이드에 유지된다. 첨부된 도면은 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 많은 예시적 모티프의 구조를 제공한다.

[0025] 하나 초과의 V_H/V_L 쌍을 갖는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 단일 실체로서 존재한다. 다양한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단일 V_H/V_L 쌍을 포함한다. 이들 구현예에서, 상기 폴리펩타이드 작제물은 일반적으로 쌍으로 사용되고, 여기서, 상기 쌍의 하나의 구성원은 V_H/V_Li 및 다른 V_Hi/V_L을 포함하여 상기 쌍의 불활성 구성원의 절단시 V_H/V_L은 쌍을 형성하고 CD-3에 결합할 수 있다.

[0026] 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 예시적 구현예에서, 질환 세포 표적화 도메인은 절단 가능하지 않은 링커 (NCL1 및 NCL2)에 의해 활성 항-T-세포 결합 분절에 연결된다. 활성 및 불활성 항-T-세포 scFv 분절은 질환 조직 미세환경에 민감성인 절단 가능한 링커 (CL1 및 CL2)에 연결된다. 2개의 절반-분자 또는 단백질 영역은 또 다른 분해 가능한 링커 (RL)에 의해 연결된다. **도 53**.

[0027] 다양한 구현예에서, 초기 작제물은 신체로 주사 후 국부 링커 (RL)에서 절단에 의해 분리될 수 있는 2개의 폴리펩타이드 영역으로 구성된다. 질환 표적 결합 도메인은 전방에서 활성이고 이들의 표적에 결합할 수 있어 환부 세포의 표면 상에 불활성 단백질을 집적시킨다. 절단 가능한 링커는 이어서 환부 조직 미세환경에서 절단될 수 있고 활성 T-세포 결합 분절 (표적화 도메인 및 절단 가능하지 않은 링커에 의해 환부 세포에 결합되는)은 이어서 재조합하여 환부 세포의 표면 상에 활성 T-세포 결합 scFv를 생성시킬 수 있다. 활성 T-세포 결합 scFv를 생성하는 상기 재조합은 T-세포가 환부 세포에 결합하여 이를 사멸시키도록 한다. 1-2개의 반감기 연장 도메인은 이들이 환부 세포에 도달하기 전에 분자의 순환 반감기를 연장하고 이들의 환부 조직을 이탈하는 경우 절단된/활성화된 분자의 반감기를 제한하기 위해 불활성 항-T-세포 도메인 (V_Li 또는 V_Hi)과 함께 제거된다. 하나의 반감기 연장 도메인은 국부 링커가 종양에서 절단되는 경우 요구될 수 있고 2개는 국부 링커가 혈액에서 절단되는 경우 완전한 분자에서 요구되어 절반 분자/단백질 영역 둘 다가 환부 세포 상에 축적되기에 충분한 반감기를 갖도록 보장한다. 종양-관련 및 혈액-관련 효소에 의해 절단될 수 있는 링커를 포함하는 폴리펩타이드 작제물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0028] 또한 본 발명에 의해 제공되는 것은 폴리펩타이드 작제물의 약제학적 조성물, 이들 작제물을 제조하기 위한 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포이다. 또한 질환, 병태 및 장애의 예방 및/또는 치료에서 기재된 폴리펩타이드를 사용하는 방법이 제공된다.

[0029] **정의**

[0030] 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 여러 정의가 하기에 제시된다. 상기 정의는 문법적 등가물을 포함하는 것으로 의미된다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은 "아미노산" 및 "아미노산 상동체"는 특정 한정된 위치에 존재할 수 있는 20개 천연 아미노산 또는 임의의 비-천연 유사체 중 하나를 의미한다. 본원에서 "단백질"은 적어도 2개의 공유적으로 부착된 아미노산을 의미하고, 이는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 및 펩타이드를 포함한다. 상기 단백질은 천연적으로 존재하는 아미노산 및 펩타이드 결합, 또는 합성 펩티도모사체 구조, 즉, "유사체", 예를 들어, 특히 LC 펩타이드가 환자에게 투여되어야만 하는 경우 펩토이드 (문헌참조: Simon et al., PNAS USA 89(20):9367 (1992))로 구성될 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 "아미노산", 또는 "펩타이드 잔기"는 천연적으로 존재하는 아미노산 및 합성 아미노산 둘 다를 의미한다. 예를 들어, 호모페닐알라닌, 시트룰린 및 노레류신은

본 발명의 목적을 위한 아미노산으로 고려된다. "아미노산"은 또한 프롤린 및 하이드록시프롤린과 같은 이미노산 잔기를 포함한다. 측쇄는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 아미노산은 (S) 또는 L-배위로 존재한다. 비천연적으로 존재하는 측쇄가 사용되는 경우, 비-아미노산 치환체는 예를 들어, 생체내 분해를 차단하거나 지연시키기 위해 사용될 수 있다.

[0032] 본원에서 "아미노산 변형"이란 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실 또는 단백질에 화학적으로 연결된 모이어티에 대한 변화를 의미한다. 예를 들어, 변형은 단백질에 변화된 탄수화물 또는 PEG 구조물이 부착된 것일 수 있다. 본원에서 "아미노산 변형"이란 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 의미한다. 명백하게 하기 위해, 달리 주지되지 않는 경우, 아미노산 변형은 항상 DNA에 의해 암호화된 아미노산, 예를 들어, DNA 및 RNA에서 코돈을 갖는 20개 아미노산에 대한 것이다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.

[0033] 본원에서 "아미노산 치환" 또는 "치환"은 모 폴리펩타이드 서열 내 특정 위치에서 아미노산이 상이한 아미노산으로 대체됨을 의미한다. 특히, 일부 구현예에서, 상기 치환은 특정 위치에서 천연적으로 존재하지 않는 아미노산, 유기체 또는 임의의 유기체 내에서 천연적으로 존재하지 않는 아미노산에 대한 것이다. 예를 들어, 치환 E272Y는 변이체 폴리펩타이드, 이 경우에, Fc 변이체를 언급하고, 여기서, 위치 272에서 글루탐산은 티로신으로 대체된다. 명백하게 하기 위해, 핵산 암호화 서열을 변화시키지만 출발 아미노산을 변화 (예를 들어, 숙주 유기체 발현 수준을 증가시키기 위해 CGG (아르기닌을 암호화하는)를 CGA (아르기닌을 여전히 암호화하는)로 교환하는)시키지 않도록 가공된 단백질은 "아미노산 치환" 이 아니고; 즉, 동일한 단백질을 암호화하는 새로운 유전자의 생성에도 불구하고, 단백질이 이것이 개시되는 특정 위치에서 동일한 아미노산을 갖는 경우, 이것은 아미노산 치환이 아니다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같은 "아미노산 삽입" 또는 "삽입"은 모 폴리펩타이드 서열 내 특정 위치에서 아미노산 서열의 부가를 의미한다. 예를 들어, -233E 또는 233E는 위치 233 후 및 위치 234 전에 글루탐산의 삽입을 지정한다. 대안적으로, -233ADE 또는 A233ADE는 위치 233 후 및 위치 234 전에 AlaAspGlu의 삽입을 지정한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은 "아미노산 결실" 또는 "결실"은 모 폴리펩타이드 서열 내 특정 위치에서 아미노산 서열의 제거를 의미한다. 예를 들어, E233- 또는 E233#, E233() 또는 E233del은 위치 233에서 글루탐산의 결실을 지정한다. 추가로, EDA233- 또는 EDA233#은 위치 233에서 개시하는 서열 GluAspAla의 결실을 지정한다.

[0036] 본원에서 사용된 바와 같은 "폴리펩타이드"는 적어도 2개의 공유적으로 부착된 아미노산을 의미하고, 이는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 및 펩타이드를 포함한다. 펩티딜 그룹은 천연적으로 존재하는 아미노산 및 펩타이드 결합, 또는 합성 펩티도모사체 구조, 즉, "유사체", 예를 들어, 펩토이드 (문헌참조: Simon et al., PNAS USA 89(20):9367 (1992), 전체가 참조로 인용된다)를 포함할 수 있다. 아미노산은 당업자에 의해 인지되는 바와 같이 천연적으로 존재하는 것이거나 합성 (예를 들어, DNA에 의해 암호화된 아미노산이 아닌)된 것일 수 있다. 예를 들어, 호모-페닐알라닌, 시트룰린, 오르니틴 및 노레류신은 본 발명의 목적을 위한 합성 아미노산인 것으로 고려되고 D- 및 L-(R 또는 S) 배위의 아미노산이 사용될 수 있다. 본 발명의 변이체는 문헌 (참조: Cropp & Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30, Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71, Zhang et al., 2003, 303(5656):371-3, and Chin et al., 2003, Science 301(5635):964-7, 이 모두는 전문이 참조로 인용됨)에 기재된 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 예를 들어 슐츠 및 이의 동료에 의해 개발된 기술을 사용하여 혼입된 합성 아미노산의 사용을 포함하는 변형을 포함할 수 있다. 추가로, 폴리펩타이드는 하나 이상의 측쇄 또는 말단의 합성 유도체화, 당화, 페길화, 환형 치환, 폐환, 다른 분자에 대한 링커, 단백질 또는 단백질 도메인으로의 융합 및 펩타이드 태그 또는 표지의 부가를 포함할 수 있다.

[0037] 본 발명의 폴리펩타이드는 본원에 명시된 바와 같이 특이적으로 CD3에 결합하고 세포 수용체를 표적화한다. 본원에서 "특이적으로 결합한다"는 폴리펩타이드가 적어도 10^{-4}-10^{-6} M^{-1}의 범위에서 결합 상수를 가짐을 의미하고 바람직한 범위는 10^{-7}-10^{-9} M^{-1}이다.

[0038] "폴리펩타이드"의 정의 내에 구체적으로 포함된 것은 당화되지 않은 폴리펩타이드이다. 본원에 사용된 바와 같은 "당화되지 않은 폴리펩타이드"란 Fc 영역의 위치 297에 부착된 탄수화물이 없는 폴리펩타이드를 의미하고 여기서 상기 넘버링은 캐빗에서와 같은 EU 시스템에 따른 것이다. 당화되지 않은 폴리펩타이드는 탈당화된 폴리펩타이드일 수 있으며, 즉, 이로부터 Fc 탄수화물이 예를 들어, 화학적으로 또는 효소적으로 제거된 항체 또는 항체 단편이다. 대안적으로, 당화되지 않은 폴리펩타이드는 당화 패턴을 암호화하는 하나 이상의 잔기의 돌연

변이에 의해 또는 탄수화물을 단백질에 부착시키지 않는 유기체, 예를 들어, 세균에서의 발현에 의해 Fc 탄수화물 없이 발현된 당화가 없거나 당화되지 않은 항체 또는 이의 단편일 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같은 "모 폴리펩타이드" 또는 "전구체 폴리펩타이드" (Fc 모체 또는 전구체를 포함하는)는 후속적으로 변이체를 생성하도록 변형된다. 상기 모 폴리펩타이드는 천연적으로 존재하는 폴리펩타이드 또는 변이체 또는 가공된 버젼의 천연적으로 존재하는 폴리펩타이드일 수 있다. 모 폴리펩타이드는 폴리펩타이드 자체, 모 폴리펩타이드, 또는 이를 암호화하는 아미노산 서열을 포함하는 조성물을 언급할 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 "모 Fc 폴리펩타이드"란 변이체를 생성하도록 변형된 비변형된 Fc 폴리펩타이드를 의미하고 본원에 사용된 바와 같은 "모 항체"란 변이체 항체를 생성하도록 변형된 비변형된 항체를 의미한다.

[0040] 본원에 사용된 바와 같은 "위치"란 단백질 서열에서의 위치를 의미한다. 위치는 연속적으로 또는 확립된 포맷, 예를 들어, 항체 넘버링에 대한 EU 지침에 따라 넘버링될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같은 "표적 항원"이란 소정의 항체의 가변 영역에 의해 특이적으로 결합되는 분자를 의미한다. 표적 항원은 단백질, 탄수화물, 지질 또는 다른 화학적 화합물일 수 있다. 특정 범위의 적합한 예시적 표적 항원이 본원에 기재된다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 "표적 세포"란 표적 항원을 발현하는 세포를 의미한다.

[0043] 본원에서 "항체"란 인지된 면역글로불린 유전자 전부 또는 일부에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 폴리펩타이드로 이루어진 단백질을 의미한다. 예를 들어, 인간에서 인지된 면역글로불린 유전자는 미리아드 가변 영역 유전자, 및 각각 IgM, IgD, IgG, IgE, 및 IgA 이소형을 암호화하는 불변 영역 유전자 mu (μ), 델타 (δ), 감마 (γ), 시그마 (ε), 및 알파 (α)를 함께 포함하는 카파 (κ), 람다 (λ), 및 중쇄 유전학적 유전자좌를 포함한다. 본원에서 항체는 전장 항체 및 항체 단편을 포함하는 것으로 의미되고 임의의 유기체로부터의 천연 항체, 하기에 추가로 정의된 바와 같은 실험, 치료 또는 다른 목적을 위해 가공된 항체 또는 재조합적으로 생성된 항체를 언급할 수 있다. 따라서, "항체"는 폴리클로날 및 모노클로날 항체 (mAb) 둘 다를 포함한다. 모노클로날 및 폴리클로날 항체의 제조 및 정제 방법은 당업계에 공지되어 있고 예를 들어, 문헌 (A Laboratory Manual (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988))에 기재되어 있다. 본원에 명시된 바와 같이, "항체"는 구체적으로 본원에 기재된 Fc 변이체, 본원에 기재된 Fc 변이체 단편을 포함하는 "전장" 항체, 및 본원에 기재된 바와 같이 다른 단백질로의 Fc 변이체 융합을 포함한다.

[0044] 용어 "항체"는 당업계에 공지된 바와 같이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fcs 또는 예를 들어, 전체 항체의 변형에 의해 제조되는 것들 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 드노보 합성되는 것들 들단일 사슬 항체 (예를 들어, scFv), 키메라 항체 등과 같이 항체의 다른 항원 결합 서브서열, 항체 또는 재조합 기술을 사용하는 드 노보 합성된 것들에 의해 제조되는 것들과 같이 항체의 다른 항원-결합 서브서열과 같이 당업계에 공지된 항체 단편을 포함한다. 용어 "항체"는 효능제 또는 길항제 항체일 수 있는 폴리클로날 항체 및 mAb를 추가로 포함한다.

[0045] "항체"의 정의에 구체적으로 포함되는 것은 Fc 변이체 부분을 함유하는 전장 항체이다. 본원에서 "전장 항체"란 가변 및 불변 영역을 포함하는 천연 생물학적 형태의 항체를 구성하는 구조물을 의미한다. 예를 들어,인간 및 마우스를 포함하는 대부분의 포유동물에서, IgG 부류의 전장 항체는 4량체이고 2개의 동일한 쌍의 2개의 면역글로불린 사슬로 이루어지고, 각각의 쌍은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖고, 각각의 경쇄는 면역글로불린 도메인 V_L 및 C_L를 포함하고 각각의 중쇄는 면역글로불린 도메인 V_H, Cγ1, Cγ2, 및 Cγ3을 포함한다. 일부 포유동물에서, 예를 들어, 낙타 및 라마에서, IgG 항체는 단지 2개의 중쇄로 이루어질 수 있고, 각각의 중쇄는 Fc 영역에 부착된 가변 도메인을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "IgG"란 인지된 면역글로불린 감마 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 항체 부류에 속하는 폴리펩타이드를 의미한다. 인간에서 상기 부류는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한다. 마우스에서 상기 부류는 IgG1, IgG2a, IgG2b, 및 IgG3을 포함한다.

[0046] 바람직한 구현에에서, 본 발명의 항체는 인간화된다. 현재 모노클로날 항체 기술을 사용하여, 동정될 수 있는 실제의 임의의 표적 항원에 대해 인간화된 항체를 생성할 수 있다 [문헌참조: Stein, Trends Biotechnol. 15:88-90 (1997)]. 비-인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 면역글로불린, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편 (예를 들어, Fv, Fc, Fab, Fab', F(ab')2 또는 항체의 다른 항원-결합 서브서열)의 키메라 분자이다. 인간화된 항체는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)을 포함하고, 여기서, 잔기들은 수용자의 상보성 결정 영역 (CDR)을 형성하고 이들은 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종 (공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기들에 의해 대체된다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 골격 잔기들은 상응하는 비-인간 잔기들에 의해 대체된다.

인간화된 항체는 또한 수용자 항체 또는 수입된 CDR 또는 골격 서열에서 발견되지 않는 잔기들을 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 실질적으로 적어도 하나, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인 전부를 포함하고, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로빈에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 것들이다. 인간화된 항체는 최적으로 또한 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 것을 포함한다[문헌참조: Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); and Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)].

[0047] 비-인간 항체를 인간화하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간인 공급원으로부터 여기에 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 또한 수입 잔기로서 언급되고 이는 전형적으로 수입 가변 도메인으로부터 취해진다. 인간화는 필수적으로 윈터 및 동료들의 방법 [문헌참조: Jones et al., supra; Riechmann et al., supra; and Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)]을 따라 설치류 CDR 또는 CDR 서열을 인간 항체의 상응하는 서열로 치환함에 의해 수행될 수 있다. 인간화된 뮤린 단클론성 항체의 추가의 예는 또한 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 항체 결합 인간 단백질 C [문헌참조: O'Connor et al., Protein Eng. 11:321-8 (1998)], 인터류킨 2 수용체 [문헌참조: Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 86:10029-33 (1989)], 및 인간 상피 성장 인자 수용체 2 [문헌참조: Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:4285-9 (1992)]. 따라서, 상기 인간화된 항체는 키메라 항체이고 (미국 특허 제4,816,567호), 여기서, 실질적으로 온전한 인간 가변 도메인 미만은 비-인간 종 기원의 상응하는 서열에 의해 치환되었다. 실제로, 인간화된 항체는 전형적으로 인간 항체이고, 여기서 일부 CDR 잔기 및 능히 일부 FR 잔기는 설치류 항체 내 유사 부위 기원의 잔기들로 치환된다.

[0048] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 인간 서열을 기준으로 하고, 따라서 인간 서열은 "염기" 서열로서 사용되고 이에 대한 다른 서열, 예를 들어, 래트, 마우스 및 몽키 서열이 비교된다. 1차 서열 또는 구조와의 상동성을 확립하기 위해, 전구체 또는 모 항체 또는 scFv의 아미노산 서열은 상응하는 인간 서열과 직접 비교한다. 서열을 정렬시킨 후, 본원에 기재된 하나 이상의 상동성 정렬 프로그램을 사용하여 (예를 들어, 종간의 보존된 잔기를 사용하여), 정렬을 유지하기 위해 (즉, 임의의 결실 및 삽입을 통한 보존된 잔기의 제거를 회피하면서) 필요한 삽입 및 결실을 허용하면서, 인간 폴리펩타이드의 1차 서열 내 특정 아미노산과 동등한 잔기가 잔기가 정의된다. 보존된 잔기의 정렬은 상기 잔기 100%를 보존해야만 한다. 그러나, 75% 초과의 정렬 또는 보존된 잔기의 50% 정도로 적은 것이 또한 동등한 잔기 (때로는 본원에서 "상응하는 잔기"로서 언급되는)를 정의하기 위해 적당하다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같은 "잔기"란 단백질 및 이의 연관된 아미노산 실체에서의 위치를 의미한다. 예를 들어, 아스파라긴 297 (또한 Asn297 또는 N297로서 언급되는)은 인간 항체 IgG1에서 위치 297에서의 잔기이다.

[0050] 동등한 잔기는 또한 이의 3차원 구조가 x-선 결정학에 의해 결정된 scFv에 대한 3차 구조 수준에서 상동성을 결정함에 의해 정의될 수 있다. 동등한 잔기는 모 또는 전구체의 특정 아미노산 잔기의 주요 사슬 원자 (N에 대한 N, CA에 대한 CA, C에 대한 C 및 O에 대한 O)의 원자 좌표가 정렬 후 0.13 nm 이내 및 바람직하게 0.1 nm 이내에 있는 것들로서 정의된다. 정렬은 최상의 모델이 배향되고 위치되어 scFv 변이체 단편의 비-수소 단백질 원자의 원자 좌표의 최대 중첩을 제공하기 위해 배향되고 위치되었다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 "Fv" 또는 "Fv 단편" 또는 "Fv 영역"은 단일 항체의 V_L 및 V_H 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 이들은 일반적으로 2개의 쇄로 구성되거나 조합되어 (일반적으로 본원에 논의된 바와 같은 링커를 사용하여) scFv를 형성할 수 있다.

[0052] 본원에서 "단일 사슬 Fv" 또는 "scFv"는 일반적으로 본원에 논의된 바와 같이 scFv 링커를 사용하여 가변 경쇄 (V_L) 도메인에 공유적으로 부착되어 scFv 또는 scFv 도메인을 형성하는 가변 중쇄 (V_H) 도메인을 의미한다. scFv 도메인은 N-으로부터 C-말단으로 어느 하나의 배향 (V_H -링커- V_L 또는 V_L-링커-V_H)으로 존재할 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 바와 같은 "가변 영역"이란 각각 카파, 람다 및 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전학적 유전자좌를 구성하는 임의의 Vκ, Vλ, V_L 및/또는 V_H 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 Ig 도메인을 포함하는 면역글로불린 영역을 의미한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은, "불활성 V_H" 및 "불활성 V_L"은 scFv의 성분들을 언급하고, 이들은 각각 이들의 동족체 V_L 또는 V_H 파트너와 쌍을 형성하는 경우, 수득된 V_H/V_L 쌍을 형성하고 이는 "활성" V_H 또는 "활성" V_L이 결합하

는 항원에 특이적으로 결합하지 않고 "불활성"이 아닌 유사 V_L 또는 V_H에 결합하였다. 예시적 "불활성 V_H" 및 "불활성 V_L" 도메인은 야생형 V_H 또는 V_L 서열의 돌연변이에 의해 형성된다. 예시적 돌연변이는 V_H 또는 V_L의 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에 있다. 예시적 돌연변이는 CDR2 내 도메인 링커를 위치시킴으로써, "불활성 V_H" 또는 "불활성 V_L" 도메인을 형성한다. 대조적으로, "활성 V_H" 또는 "활성 V_L"은 이의 "활성" 동족체 파트너, 즉 각각, V_L 또는 V_H와 쌍을 형성하는 즉시 이의 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 것이다.

[0055] 대조적으로, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "활성"은 CD-3에 특이적으로 결합할 수 있는 CD-3 결합 도메인을 언급한다. 상기 용어는 2개의 내용에서 사용된다: (a) 서열 중 이의 동족체 파트너와 쌍을 형성하고 CD-3에 특이적으로 결합할 수 있는 scFv 결합 쌍 (즉, V_H 또는 V_L)의 단일 구성원을 언급하는 경우; 및 (b) CD-3에 특이적으로 결합할 수 있는 서열의 동족체의 쌍 (즉, V_H 및 V_L). 예시적 "활성" V_H, V_L 또는 V_H/V_L 쌍은 야생형 또는 모 서열이다.

[0056] "CD-*x*"는 분화 (CD) 단백질의 클러스터를 언급한다. 예시적 구현예에서, CD-*x*는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물이 투여되는 대상체에서 T-세포의 집결 또는 활성화에 특정 역할을 갖는 CD 단백질로부터 선택된다. 예시적 구현예에서, CD-*x*는 CD3이다.

[0057] 용어 "결합 도메인"은 본 발명과 관련하여, 표적 분자 (항원), 예를 들어: 각각 EGFR 및 CD-3 상에 소정의 표적 에피토프 또는 소정의 표적 부위에 (특이적으로) 결합하고/이와 상호작용하고 이를 인지하는 도메인을 특징으로 한다. 표적 항원 결합 도메인 (EGFR을 인지하는)의 구조물 및 기능, 및 바람직하게 또한 CD-3 결합 도메인 (CD3을 인지하는)의 구조물 및/또는 기능은 전장 또는 전체 면역글로불린 분자의 항체의 구조물 및/또는 기능을 기준으로 한다. 본 발명에 따르면, 표적 항원 결합 도메인은 3개의 경쇄 CDR (즉, V_L 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR (즉, V_H 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3)의 존재를 특징으로 한다. 상기 CD-3 결합 도메인은 바람직하게 또한 적어도 최소 구조적 요건을 포함하고 항체의 집결은 표적 결합을 가능하게 한다. 보다 바람직하게, CD-3 결합 도메인은 적어도 3개의 경쇄 CDR (즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR (즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함한다. 예시적 구현예에서, 표적 항원 및/또는 CD-3 결합 도메인은 파아지-디스플레이 또는 라이브러리 스크리닝 방법에 의해 제조되거나 수득될 수 있는 것으로 고려된다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같은 "Fc", "Fc 영역", F_C 폴리펩타이드" 등은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 제외한 항체의 불변 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 항체를 의미한다. 따라서, Fc는 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인에 유연한 힌지 N-말단을 언급한다. IgA 및 IgM에 대해 Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다. IgG에 대해, Fc는 면역글로불린 도메인 Cγ2 및 Cγ3, 및 Cγ1과 Cγ2 사이에 힌지를 포함한다. Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 이의 카복시-말단으로 잔기 C226 또는 P230을 포함하도록 정의되고, 여기서, 상기 넘버링은 캐벳에서와 같이 EU 지침에 따른다. Fc는 단리에서 상기 영역, 또는 항체, 항체 단편 또는 Fc 융합과 관련하여 상기 영역을 언급할 수 있다. Fc는 항체, Fc 융합 또는 단백질 또는 Fc를 포함하는 단백질 도메인일 수 있다. 특히 Fc의 비-천연적으로 존재하는 변이체인 Fc 변이체가 바람직하다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 "IgG"란 인지된 면역글로불린 감마 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 항체 부류에 속하는 폴리펩타이드를 의미한다. 인간에서 이 부류는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함한다. 마우스에서 이 부류는 IgG1, IgG2a, IgG2b, 및 IgG3을 포함한다. 본원에서 "면역글로불린(Ig)"란 면역글로불린 유전자에 의해 실질적으로 암호화된 하나 이상의 폴리펩타이드로 이루어진 단백질을 의미한다. 면역글로불린은 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 면역글로불린은 다수의 구조적 형태를 가질 수 있고 이는 전장 항체, 항체 단편 및 개별 면역글로불린 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에서 "면역글로불린(Ig) 도메인"이란 단백질 구조의 당업자에 의해 확인된 바와 같이 독특한 구조적 실체로서 존재하는 면역글로불린 영역을 의미한다. Ig 도메인은 전형적으로 특징적인-샌드위치 폴딩 위상을 갖는다. 항체의 IgG 부류에서 공지된 Ig 도메인은 V_H, Cγ1, Cγ2, Cγ3, V_L, 및 C_L이다.

[0060] 본원에서 "야생형 또는 WT"란 대립유전자 변이를 포함하는 천연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 의미한다. WT 단백질은 의도적으로 변형되지 않은 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 갖는

다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같은 "변이체 폴리펩타이드"란 적어도 하나의 아미노산 변형에 의해 모 폴리펩타이드 서열의 것과 상이한 폴리펩타이드 서열을 의미한다. 변형은 치환, 결실 및 첨가를 포함할 수 있다. 변이체 폴리펩타이드 폴리펩타이드 자체, 상기 폴리펩타이드 또는 이를 암호화하는 아미노산 서열을 포함하는 조성물을 언급할 수 있다. 바람직하게, 변이체 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드와 비교하여 적어도 하나의 아미노산 변형, 예를 들어, 모체와 비교하여 약 1 내지 약 10개의 아미노산 변형, 및 바람직하게 약 1 내지 약 5개의 아미노산 변형을 갖는다. 본원에서 변이체 폴리펩타이드 서열은 바람직하게 모 폴리페타이드 서열과 적어도 약 80% 상동성, 및 가장 바람직하게 적어도 약 90% 상동성, 보다 바람직하게 적어도 약 95% 상동성을 갖는다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 "Fc 변이체 "란 적어도 하나의 아미노산 변형에 의해 모 Fc 서열의 것과 상이한 Fc 서열을 의미한다. 유사하게, 예시적 "불활성 V_L 도메인" 또는 불활성 V_H 도메인"은 모 V_L 또는 V_H 폴리펩타이드의 변이체이다.

[0062] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 "단리된" 또는 "실질적으로 순수한" 폴리펩타이드 작제물이다. "단리된" 또는 "실질적으로 순수한"이 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물을 기재하기 위해 사용되는 경우, 이의 생산 환경의 성분으로부터 동정되고, 분리되고/되거나 회수된 폴리펩타이드 작제물을 의미한다. 바람직하게, 폴리펩타이드 작제물은 이의 생산 환경으로부터 모든 다른 성분이 부재이거나 실질적으로 부재이다. 재조합 형질감염된 세포로부터 비롯된 것과 같이 이의 생산 환경의 오염 성분은 폴리펩타이드에 대해 진단학적 또는 치료학적 사용을 전형적으로 방해하는 물질이고 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있다. 상기 생산 매질에서 목적하는 폴리펩타이드 작제물은 매질에서 총 폴리펩타이드의 적어도 약 5중량%, 적어도 약 25중량% 또는 적어도 약 50중량%를 구성할 수 있다.

[0063] 본 발명의 예시적 단리된 폴리펩타이드 작제물은 물질을 제조하기 위해 사용되는 성분이 실질적으로 부재이거나 필수적으로 부재이다. 발명의 펩타이드 접합체에 대해, 용어 "단리된"은 정상적으로 펩타이드 접합체를 제조하기 위해 사용되는 혼합물에서 물질을 수반하는 성분으로부터 실질적으로 또는 필수적으로 부재인 물질을 언급한다. "단리된" 및 "순수한"은 상호교환적으로 사용된다. 전형적으로, 본 발명의 단리된 폴리펩타이드 작제물은 바람직하게 범위로서 표현되는 순도 수준을 갖는다. 폴리펩타이드 작제물에 대해 순도 범위의 하한 말단은 약 60%, 약 70% 또는 약 80%이고 순도 범위의 상한 말단은 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 90% 초과이다.

[0064] 폴리펩타이드 작제물이 약 90% 초과로 순수한 경우, 이들의 순도는 또한 바람직하게는 범위로서 표현된다. 순도 범위의 하한 말단은 약 90%, 약 92%, 약 94%, 약 96% 또는 약 98%이다. 순도 범위의 상한 말단은 약 92%, 약 94%, 약 96%, 약 98% 또는 약 100% 순도이다.

[0065] 순도는 임의의 당업계 공지된 분석 방법 (예를 들어, 은 염색된 겔, 폴리아크릴아미드 겔 전기영동, HPLC, 또는 유사 수단 상에서의 밴드 강도)에 의해 결정된다.

[0066] 본 발명에 따라서, 결합 도메인은 하나 이상의 폴리펩타이드 형태로 존재한다. 상기 폴리펩타이드는 단백질성 부분 및 비-단백질성 부분 (예를 들어, 화학적 링커 또는 화학적 가교-연결제, 예를 들어, 글루타르알데하이드)을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드 (30개 초과의 아미노산을 갖는, 이의 단편, 바람직하게 생물학적 활성 단편 및 펩타이드)는 서로 공유 펩타이드 결합을 통해 커플링된 2개 이상의 아미노산을 포함한다 (일련의 아미노산을 유도하는).

[0067] 결합 도메인 및 에피토프 또는 상기 에피토프를 포함하는 영역 간의 상호작용은 결합 도메인이 특정 단백질 또는 항원 (예를 들어 각각 EGFR 및 CD3) 상의 에피토프/에피토프를 포함하는 영역에 대해 인지할만한 친화성을 나타내고 일반적으로 EGFR 또는 CD3 이외의 다른 단백질 또는 항원과 유의적 반응성을 나타내지 않음을 의미한다. "인지할만한 친화성"은 약 10^{-6} M (KD) 이상의 친화성으로의 결합을 포함한다. 바람직하게, 결합은 결합 친화성이 약 10^{-12} 내지 10^{-8} M, 10^{-12} 내지 10^{-9} M, 10^{-12} 내지 10^{-10} M, 10^{-11} 내지 10^{-8} M, 바람직하게 약 10^{-11} 내지 10^{-8} M인 경우 특이적인 것으로 고려된다. 결합 도메인이 표적과 특이적으로 반응하는지 또는 결합하는 지는 특히, 상기 결합 도메인과 표적 단백질 또는 항원의 반응과 상기 결합 단백질과 EGFR 또는 CD3 이외의 다른 단백질 또는 항원의 반응을 비교함에 의해 용이하게 시험될 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 결합 도메인은 필수적으로 EGFR 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원과 결합하지 않거나 실질적으로 특이적으로 결합하지 않는다 (즉, 제1 결합 도메인은 EGFR 이외의 단백질에 특이적으로 결합하지 않고 제2 결합 도메인은 CD3 이외의 단백질에 특이적으로 결합하지 않는다).

[0068] 특이적 결합은 결합 도메인 및 항원의 아미노산 서열에서 특이적 모티프에 의해 구동되는 것으로 사료된다. 따라서, 결합은 상기 구조의 2차 변형의 결과 뿐만 아니라 이들의 1차, 2차 및/또는 3차 구조의 결과로서 성취된다. 항원-상호작용-부위와 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 상기 부위의 항원으로의 단순한 결합을 유도할 수 있다. 더욱이, 항원-상호작용-부위와 이의 특이적 항원의 특이적 상호작용은 대안적으로 또는 추가로, 예를 들어, 항원의 형태의 변화 유도, 항원의 올리고머화 등으로 인해 신호의 개시를 유도할 수 있다.

[0069] 용어 "필수적으로 특이적으로 결합하지 않는다", "실질적으로 특이적으로 결합하지 않는다" 또는 "특이적으로 결합할 수 없는"은 상호교환적으로 사용되고 본 발명의 결합 도메인이 EGFR 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원에 결합하지 않음을, 즉 EGFR 또는 CD3 이외의 단백질 또는 항원과 30% 초과의 반응성, 바람직하게 20% 이하, 보다 바람직하게 10% 이하, 특히 바람직하게 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 이하의 반응성을 보여주지 않음으로써 EGFR 또는 CD3으로의 결합은 100%인 것으로 설정됨을 의미한다. 이들 용어는 또한 V_H/V_Li 또는 V_L/V_Hi 쌍의 항원 결합 성질을 참조로 사용된다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이특이적"은 "적어도 이특이적"인 본 발명의 폴리펩타이드 작제물 ("Pro" 또는 "프로덴트")을 언급하고 즉, 이것은 적어도 제1 결합 도메인 (예를 들어, 표적 항원, 예를 들어, EGFR) 및 제2 결합 도메인 (예를 들어, CD-3, 예를 들어, CD3)을 포함하고, 여기서, 제1 결합 도메인은 하나의 항원 또는 표적에 결합하고 제2 결합 도메인은 또 다른 항원 또는 표적에 결합한다. 따라서, 본 발명에 따른 폴리펩타이드 작제물은 적어도 2개의 상이한 항원 또는 표적에 대해 특이성을 포함한다. 본 발명의 용어 "이특이적 폴리펩타이드 작제물"은 또한 3특이적 폴리펩타이드 작제물과 같이 다중특이적 폴리펩타이드 작제물을 포함하고, 후자는 3개의 결합 도메인, 또는 3개 초과 (예를 들어, 4개, 5개 . . .) 특이성을 갖는 작제물을 포함한다.

[0071] 본 발명에 따른 폴리펩타이드 작제물이 (적어도) 이특이적이면, 이들은 천연적으로 존재하지 않고 이들은 천연적으로 존재하는 생성물과 현저히 상이하다. "이특이적" 폴리펩타이드 작제물은 따라서 상이한 특이성으로 적어도 2개의 별개의 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 폴리펩타이드이다. 이특이적 폴리펩타이드 작제물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. [예를 들어, 문헌참조(Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990))]

[0072] 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 적어도 2개의 결합 도메인 및 가변 도메인은 펩타이드 링커 (스페이서 펩타이드)를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 용어 "펩타이드 링커"는 본 발명에 따라 아미노산 서열을 포함하고, 이에 의해 본 발명의 항체 작제물의 하나의 (가변 및/또는 결합) 도메인 및 또 다른 (가변 및/또는 결합) 도메인의 아미노산 서열은 서로 연결된다. 상기 펩타이드 링커의 필수 기술적 특징은 이것이 임의의 중합화 활성을 포함하지 않는다는 것이다. 적합한 펩타이드 링커 중에는 미국 특허 제4,751,180호 및 제 4,935,233호 또는 WO 88/09344에 기재된 것들이 있다. 펩타이드 링커는 또한 다른 도메인 또는 모듈 또는 영역 (예를 들어, 반감기 연장 도메인)을 본 발명의 항체 작제물에 부착시키기 위해 사용될 수 있다.

[0073] 링커가 사용되는 상기 구현예에서, 상기 링커는 바람직하게 표적 항원 및 CD-3 결합 도메인 각각이 서로 독립적으로 이들의 차등적 결합 특이성을 보유할 수 있는 것을 보장하기에 충분한 길이 및 서열을 갖는다. 본 발명의 항체 작제물 중에 적어도 2개의 결합 도메인 (또는 2개의 가변 도메인)을 연결하는 펩타이드 링커에 대해, 최적화된 수의 아미노산 잔기, 예를 들어, 12개 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드 링커가 바람직하다. 따라서, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 또는 5개 아미노산 잔기의 펩타이드 링커가 사용되고 있다. 5개 미만의 아미노산을 갖는 고려된 펩타이드 링커는 4, 3, 2 또는 1개의 아미노산(들)을 포함하고, 여기서, Gly-풍부 링커가 바람직하다. 특히, 상기 "펩타이드 링커"와 관련하여 바람직한 "단일" 아미노산은 Gly이다. 따라서, 상기 펩타이드 링커는 단일 아미노산 Gly로 이루어질 수 있다. 펩타이드 링커의 또 다른 바람직한 구현예는 아미노산 서열 Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, 즉, Gly_4Ser (서열번호 1), 또는 이의 중합체, 즉, $(Gly_4Ser)_x$을 특징으로 하고, 여기서, x는 1 이상 (예를 들어, 2 또는 3)의 정수이다. 2차 구조의 촉진 부재를 포함하는 상기 펩타이드 링커의 특성은 당업계에 공지되어 있고 예를 들어, 문헌 (참조: Dall'Acqua et al. (Biochem. (1998) 37, 9266-9273), Cheadle et al. (Mol Immunol (1992) 29, 21-30) and Raag and Whitlow (FASEB (1995) 9(1), 73-80)에 기재되어 있다. 추가로 임의의 2차 구조를 촉진시키지 않는 펩타이드 링커가 또한 사용된다. 상기 도메인의 서로간의 연결은 예를 들어, 실시예에 기재된 바와 같이 유전학적 가공에 의해 제공될 수 있다. 융합되고 작동적으로 연결된 이특이적 신호 사슬 작제물을 제조하고 포유동물 세포 또는 세균에서 이들을 발현하기 위한 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, WO 99/54440 또는 Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001).

[0074] 본 발명의 예시적 구현예는 천연적으로 존재하지 않는 일반적으로 함께 scFv 링커에 의해 연결된 가변 중쇄 도

메인 및 가변 경쇄 도메인을 포함하는 적어도 하나의 scFv 도메인을 포함한다. 본원에 명시된 바와 같이, scFv 도메인은 일반적으로 N-에서 C-말단으로 V_H-scFv 링커-V_L로 배향되고, 이것은 임의의 scFv 도메인 (또는 Fab로부터의 V_H 및 V_L 서열을 사용하여 작제되는 것들)에 대해 상기 포맷에 의존하여 하나 또는 양 말단에서 임의의 링커와 함께 V_L-scFv 링커-V_H로 역전될 수 있다. 일반적으로, V_L 또는 V_H 중 하나는 "불활성"이다.

[0075] 본원에 나타낸 바와 같이, 사용될 수 있는 다수의 적합한 scFv 링커가 있고 이는 재조합 기술에 의해 생성되는, 통상의 펩타이드 결합을 포함한다. 링커 펩타이드는 주로 하기의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다: Gly, Ser, Ala, 또는 Thr. 링커 펩타이드는 이들이 서로에 상대적으로 이들이 목적하는 활성을 보유하도록 올바른 형태를 추정하는 방식으로 2개 분자를 연결하기에 적당한 길이를 가져야만 한다. 하나의 구현예에서, 링커는 길이가 약 1 내지 50개 아미노산, 바람직하게 길이가 약 1 내지 30개 아미노산이다. 하나의 구현예에서, 길이가 1 내지 20개 아미노산인 링커가 사용될 수 있고 일부 구현예에서 약 5 내지 약 10개 아미노산의 용도가 모색된다. 유용한 링커는 글라이신-세린 중합체를 포함하고, 예를 들어 (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n, 및 (GGGS)n (여기서, n은 적어도 1의 정수 (및 일반적으로 3 내지 4)이다), 글라이신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 다른 유연한 링커를 포함한다. 대안적으로, 다양한 비단백질성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시알킬렌 또는 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않고 링커로서의 용도가 모색될 수 있다.

[0076] 다른 링커 서열은 임의의 길이의 CL/CH1 도메인이지만 CL/CH1 도메인의 모든 잔기가 아닌, 예를 들어, CL/CH1 도메인의 제1의 5 내지 12개 아미노산 잔기의 임의의 길이의 임의의 서열을 포함할 수 있다. 링커는 면역글로불린 경쇄, 예를 들어 Cκ 또는 Cλ로부터 유래될 수 있다. 링커는 예를 들어, Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cα1, Cα2, Cδ, Cε, 및 Cμ을 포함하는 임의의 이소형의 면역글로불린으로부터 유래될 수 있다. 링커 서열은 또한 Ig형 단백질 (예를 들어, TCR, FcR, KIR), 힌지 영역-유래된 서열, 및 다른 단백질 기원의 다른 천연 서열과 같은 다른 단백질로부터 유래될 수 있다.

[0077] 일부 구현예에서, 링커는 본원에 명시된 바와 같이 임의의 2개의 도메인을 함께 연결하기 위해 사용되는 "도메인 링커"이다. 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있지만 많은 구현예는 글라이신-세린 중합체를 사용하고, 이는 예를 들어, (GS)n, (GSGGS)n, (GGGGS)n, 및 (GGGS)n (여기서, n은 적어도 1의 정수 (및 일반적으로 3 내지 4 내지 5)이다), 및 각각의 도메인이 이의 생물학적 기능을 보유하도록 충분한 길이 및 유연성을 갖는 2개 도메인의 재조합 부착을 가능하게 하는 임의의 펩타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 그리고 "스트랜드니스"로 주의를 기울이면서, scFv 링커의 일부 구현예에서 사용된 바와 같이, 하기 명시된 바와 같이 하전된 도메인 링커가 사용될 수 있다. 예시적 도메인 링커는 절단 가능하지 않은 링커이고, 이는 폴리펩타이드 작제물이 예를 들어, 폴리펩타이드 작제물의 생체내 반감기 동안에 생리학적 관련 pH 및 온도에서 사용되는 조건하에서 실질적으로 절단되지 않는다. 도메인 링커는 이들의 골격 내 하나 이상의 절단 가능한 모이어티를 포함할 수 있다.

[0078] 일부 구현예에서, scFv 링커 또는 도메인은 하전된 scFv 링커 또는 도메인 링커이다.

[0079] 본원에서 "컴퓨터 스크리닝 방법"은 작제물의 성분 (예를 들어, V_H, V_L) 내 돌연변이를 포함하는 본 발명의 하나 이상의 폴리펩타이드 작제물을 디자인하기 위한 임의의 방법을 의미하고, 여기서, 상기 방법은 잠재적 아미노산 측쇄 치환과 서로간 및/또는 단백질 나머지의 상호작용의 에너지를 평가하기 위해 컴퓨터를 사용한다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 에너지 계산으로서 언급되는 에너지의 평가는 하나 이상의 아미노산 변형을 스코어링하는 일부 방법을 언급한다. 상기 방법은 물리적 또는 화학적 에너지 용어를 포함할 수 있거나 지식-, 통계-, 서열-기반 에너지 용어 등을 포함할 수 있다. 컴퓨터 스크리닝 방법을 구성하는 계산은 본원에서 "컴퓨터 스크리닝 계산"으로서 언급된다.

[0080] **구현예**

[0081] **폴리펩타이드 작제물**

[0082] 바람직한 구현예에 따라 그리고 첨부된 실시예에서 보고된 바와 같이, 본 발명의 예시적 폴리펩타이드 작제물은 "이특이적 단일 사슬 폴리펩타이드 작제물", 보다 바람직하게 "단일 사슬 Fv" (scFv)이고, 이는 적어도 하나의 표적 항원 결합 도메인을 포함하고 임의로 적어도 하나의 반감기 연장 도메인에 추가로 연결된다. Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H는 별도의 유전자에 의해 암호화되지만, 이들은 본원의 이전에 기재된 바와 같이 이들이 단일 단백질 사슬로서 만들어질 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 사용하여 연결될 수 있고, 여기서, V_L 및 V_H 영역은 쌍을 형성하여 불활성 V_L/V_H쌍을 형성한다; 예를 들어, 문헌 (Huston et al. Natl.

Acad.)을 참조한다. 이들 폴리펩타이드 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고 단편은 전체 또는 전장 항체와 동일한 방식으로 기능에 대해 평가된다. 단일-사슬 가변 단편 (scFv)은 따라서 일반적으로 약 10개 내지 약 25개 아미노산, 바람직하게 약 15개 내지 20개 아미노산의 짧은 링커 펩타이드로 연결된 면역글로불린의 중쇄 (V_H) 및 경쇄 (V_L)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 링커는 일반적으로 유연성 때문에 글라이신, 및 용해도 때문에 세린 또는 트레오닌이 풍부하고, V_H의 N-말단을 V_L의 C-말단과 연결하거나 그 반대일 수 있다. "불활성"이 되게 하지 않는 폴리펩타이드 부분은 실질적으로 불변 영역의 제거 및 링커의 도입에도 불구하고 본래의 면역글로불린의 특이성을 보유한다.

[0083] 따라서, 예시적 구현예에서, 본 발명은 CD-3 항원에 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 scFv 폴리펩타이드는 제1 링커 모이어티 (예를 들어, scFv 링커)를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함한다. 제1 링커 모이어티는 임의로 제1 V_H와 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제1 V_H 도메인과 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성한다. 조건적으로 이의 CD-3 표적과 결합하는 능력을 갖는 폴리펩타이드를 제공하기 위해, 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인 (즉, V_Hi 또는 V_Li) 중 하나는 상기 용어가 본원에 정의된 바와 같이 불활성이다. 따라서, 예시적 제1 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는다. 프로테아제 절단 부위에서 제1 scFv 링커의 프로테아제 절단 시, 불활성 V_H 또는 불활성 V_L 도메인은 이의 활성 V_L 또는 활성 V_H 결합 파트너로부터 분리되고 이는 이어서 이의 활성 동족체와 쌍을 형성하여 적당한 쌍을 형성한 항-CD-3 도메인이 형성되고 CD-3 항원에 결합하게 한다. 예시적 구현예에서, 2개의 활성 동족체는 동일한 폴리펩타이드 사슬 상에 있다. 다양한 구현예에서, 2개의 활성 동족체는 별도의 폴리펩타이드 사슬 상에 있고, 이는 함께 규합하고 세포 표면 상에서 상호작용하여 활성 CD-3 결합 도메인을 형성하고 이는 특이적으로 CD-3에 결합한다.

[0084] 제1 scFv 폴리펩타이드는 임의로 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 링커 모이어티를 통해 제2 scFv 도메인에 연결된다. 제2 scFv 도메인은 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함한다. 제2 scFv 링커 모이어티는 제2 V_H와 제2 V_L 도메인 사이에 제3 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제2 V_H 도메인과 제2 V_L 도메인은 상호작용하여 제2 V_H/V_L 쌍을 형성한다. 상기된 제1 V_H/V_L 쌍과 관련하여, 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 중 하나는 불활성이어서 상기 제2 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는다. 제1 scFv 도메인은 제2 도메인 링커를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제2 도메인 링커는 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결한다. 제2 scFv 도메인은 제3 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제3 도메인 링커는 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 상기 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결한다.

[0085] 예시적 구현예에서, 본 발명은 CD-3 항원에 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 scFv 폴리펩타이드는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함한다. 제1 scFv 링커 모이어티는 상기 제1 V_H와 상기 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 상기 제시된 바와 같이, 제1 V_H 도메인과 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고 여기서, 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성 제1 V_H 도메인 또는 불활성 제1 V_L 도메인이다. 따라서, 제1 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는다. 제1 scFv 폴리펩타이드는 임의로 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 제2 scFv 도메인에 연결되고, 이는 제2 V_H 도메인과 상기 제2 V_L 도메인 사이에 제3 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되는 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 을 포함한다. 제2 V_H 도메인과 상기 제2 V_L 도메인은 상호작용하여 제2 V_H/V_L 쌍을 형성한다. 상기된 바와 같이, 제2 V_H 도메인과 상기 제2 V_L 중 하나는 불활성 제2 V_H 또는 불활성 제2 V_L 도메인이고, 상기 제2 scFv 도메인은 상기 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는다.

[0086] 상기 폴리펩타이드의 제1 scFv 도메인은 제2 도메인 링커를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결되고, 상기 제2 도메인 링커는 제1 V_H 도메인과 제1 V_L 도메인으로부터 선택되는 구성원을 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결시킨다. 제2 scFv 도메인은 제3 도메인 링커를 통해 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제3 도메

인 링커는 상기 제2 V_H 도메인 및 상기 제2 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 상기 제2 표적 항원 결합 도메인에 연결한다. 단일 사슬 scFv와, 제1 scFv 링커 모이어티의 제1 프로테아제 절단 부위를 절단할 수 있는 제1 프로테아제의 접촉시, 불활성 제1 V_H 도메인 또는 불활성 제1 V_L 도메인은 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로부터 분리된다. 유사하게, 상기 폴리펩타이드가 제2 scFv 링커 모이어티의 제2 프로테아제 절단 부위를 절단할 수 있는 제2 프로테아제와 접촉되는 경우, 불활성 제2 V_H 도메인 또는 불활성 제2 V_L 도메인은 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드로부터 분리된다. 불활성 도메인이 폴리펩타이드의 활성 도메인으로부터 절단되면 CD-3 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 활성 단일 사슬 Fv를 형성한다.

[0087] 예시적 구현예에서, 본 발명은 CD-3 항원에 지시된 단일 사슬 scFv 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 scFv 폴리펩타이드는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결된 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함한다. 제1 링커 모이어티는 제1 V_H와 제1 V_L 도메인 사이에 제1 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제1 V_H 도메인과 상기 제1 V_L 도메인은 상호작용하여 제1 V_H/V_L 쌍을 형성하고 여기서, 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인 중 하나는 불활성이다. 따라서, 제1 scFv 도메인은 CD-3 항원에 특이적으로 결합하지 않는다. 제1 scFv 폴리펩타이드는 임의로 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티를 통해 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결된다. 상기 제1 도메인 링커는 제1 V_H 도메인 및 상기 제1 V_L 도메인으로부터 선택된 구성원을 제1 표적 항원 결합 도메인에 연결한다.

[0088] 예시적 구현예에서, 상기된 한쌍의 상기 scFv 작제물이 제공된다. 작제물의 쌍은 이들의 쌍 형성된 CD-3 결합 도메인을 통해 CD-3 항원에 협력적으로 결합한다. 쌍의 개별 scFv 분자의 쌍 형성 CD-3 부위의 CD-3 항원으로의 결합은 상기 쌍의 각 구성원의 표적 항원 결합 도메인의 이의 동족체 항원으로의 결합에 의해 촉진되고, 증진되고/되거나 구동된다.

[0089] 상기 폴리펩타이드 작제물은 CD3, 및 임의로 반감기 연장 도메인, 예를 들어, HSA 결합 도메인 뿐만 아니라 하나 이상의 표적 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. CD3으로의 결합은 단지 프로테아제에 의해 활성화되고 표적 항원(들)에 결합하면 가능하다. 일부 구현예에서 프로테아제 절단 도메인의 프로테아제 절단은 표적 항원 결합 도메인이 표적 항원에 결합하기 전에 일어나는 것으로 이해되어야만 한다. 일부 구현예에서 프로테아제 절단 도메인의 프로테아제 절단은 표적 항원 결합 도메인이 표적 항원에 결합한 후에 일어나는 것으로 이해되어야만 한다.

[0090] 일부 구현예에서, scFv 폴리펩타이드는 2개 이상의 프로테아제 절단 도메인을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD3 결합 도메인은 인간 CD3에 특이적인 단일-사슬 가변 단편 (scFv)으로부터 유래된 폴리펩타이드를 포함한다. 예시적 구현예에서, 상기 CD3 결합 도메인은 프로테아제 절단 도메인이 있는 링커에 의해 연결된 V_L 및 V_H 모이어티를 포함한다. 상기 CD3 결합 도메인에서, V_L 또는 V_H는 예를 들어, V_L 또는 V_H의 하나 이상의 부위에서 돌연변이, CDR의 결실 등의 공지된 기술에 의해 불활성 (즉, 필수적으로 CD3에 특이적으로 결합할 수 없는)이 되도록 한다. 상기 돌연변이된 V_L 또는 V_H는 쌍을 형성할 수 있고 각각 상응하는 V_H 또는 V_L과 쌍을 형성하고, 이는 돌연변이된 서열과 쌍 형성 부재하에 (또는 이의 적당한 동족체 서열과 쌍을 형성하는) 필수적으로 CD3에 선택적으로 결합할 수 있다. 불활성 V_L 또는 V_H와 상응하는 CD3 결합 V_H 또는 V_L과의 쌍 형성은 CD3 결합 V_H 또는 V_L이 파트너가 링커 내 프로테아제 절단 도메인의 프로테아제 절단에 의해 분리될때까지 불활성이 되게 한다. 프로테아제 절단 도메인의 절단 시, 활성 CD3 결합 종 및 이의 불활성 파트너는 "쌍을 형성하지 않아", CD3 결합 도메인이 이의 활성 상보적 CD-3 결합 도메인과 쌍을 형성하는 경우 CD3에 필수적으로 특이적으로 결합하게 한다. 다양한 구현예에서, 불활성 파트너는 CD3-결합 V_L 또는 V_H에서 하나 이상의 아미노산의 돌연변이로 인해 불활성이 되게 하고 상기 돌연변이는 실질적으로 돌연변이된 종이 CD3 결합 도메인과 쌍을 형성하는 능력을 유지시키면서 특이적 방식으로 CD3에 결합하는 파트너의 능력을 파괴시킴으로써 파트너가 프로테아제 절단 도메인의 절단에 의해 분리될때까지 CD3 결합 도메인의 CD3 결합 특징을 실질적으로 불활성화시킨다.

[0091] 하기 실시예에 나타낸 바와 같이, 본원 발명자는 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 활성 및 효능이 다양한 도메인의 배향에 거의 의존하지 않는 것으로 나타남을 발견하였다. 따라서, N-말단에서 C-말단으로 판독하여, V_L은 V_Hi의 업스트림일 수 있거나 그 반대일 수 있다. 추가로 V_Li은 V_H의 업스트림일 수 있거나 그 반대일 수 있다. 반감기 연장 도메인은 불활성 CD-3 결합 도메인 중 하나에 또는 표적 항원 결합 도메인에 연결될 수 있다. 예시적 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 scFv 링커의 절단 시 활성 폴리펩타이드로부터 분리되는 폴리펩타이드

작제물의 성분에 연결된다. 따라서, 예를 들어, 반감기 연장 도메인은 V_Li 또는 V_Hi에 연결된다.

[0092] 일부 구현예에서, 하나 이상의 반감기 연장 도메인은 인간 혈청-알부민으로의 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 반감기 연장 도메인은 scFv, 가변 중쇄 도메인 (V_H), 가변 경쇄 도메인 (V_L), 나노바디, 펩타이드, 리간드, 또는 소분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 반감기 연장 도메인은 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 반감기 연장 도메인은 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 프로테아제 절단 전에 폴리펩타이드의 N-말단에 있다. 일부 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 프로테아제 절단 전에 폴리펩타이드의 C-말단에 있다. 일부 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 프로테아제 절단 전에 폴리펩타이드의 C-말단 또는 N-말단에 있지 않다.

[0093] 반감기 연장 도메인은 폴리펩타이드 작제물의 크기가 적당한 약동학 파라미터를 성취하기 위해 임의의 목적하는 크기로 필수적으로 조정되도록 한다. 따라서, 일부 구현예에서 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 약 50 kD 내지 약 150 kD, 50 kD 내지 약 100 kD, 50 kD 내지 약 80 kD, 약 50 kD 내지 약 75 kD, 약 50 kD 내지 약 70 kD, 또는 약 50 kD 내지 약 65 kD의 크기를 갖는다. 따라서, 항원-결합 폴리펩타이드의 크기는 약 150 kD인 IgG 항체 및 약 55 kD인 BiTE 및 DART 디아바디 분자 보다 유리하지만 반감기 연장되지 않고 따라서 신장을 통해 신속히 제거된다. 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드의 또 다른 특징은 이들이 이들의 도메인의 유연한 연결과 함께 단일-폴리펩타이드 디자인을 갖는다는 것이다. 이것은 이들이 용이하게 벡터로 혼입되는 단일 cDNA 분자에 의해 암호화될 수 있음으로 폴리펩타이드 작제물의 용이한 생성 및 제조를 가능하게 한다. 추가로, 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드는 단량체 단일 폴리펩타이드 사슬이기 때문에 어떠한 사슬 쌍형성 문제 또는 이량체화를 위한 필요가 없다. 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드는 이특이적 BiTE 단백질과 같은 다른 보고된 분자와 같지 않게 감소된 응집 경향을 갖는 것으로 고려된다.

[0094] 이특이적 단일 사슬 분자는 당업계에 공지되어 있고 문헌 (참조: WO99/54440, Mack, J. Immunol. (1997), 158, 3965-3970, Mack, PNAS, (1995), 92, 7021-7025, Kufer, Cancer Immunol. Immunother., (1997), 45, 193-197, Loffler, Blood, (2000), 95, 6, 2098-2103, Bruhl, Immunol., (2001), 166, 2420-2426, Kipriyanov, J. Mol. Biol., (1999), 293, 41-56.)에 기재된다. 단일 사슬 항체에 대해 기재된 기술 (문헌참조: 특히, 미국 특허 제4,946,778호)은 선택된 표적(들)을 특이적으로 인지하는 단일 사슬 폴리펩타이드 작제물을 제조하기 위해 채택될 수 있다.

[0095] 2가 항체와 유사한 보다 높은 결합가의 폴리펩타이드는 또한 본 발명의 범위내에 있다. 예를 들어, T-세포 수용체에서 2개의 CD-3, 예를 들어, 3개 분자 또는 2개의 CD3 서브유니트로의 폴리펩타이드 작제물 결합은 본 발명에 포함된다. 유사하게, 본 발명의 폴리펩타이드는 2개 이상의 표적 항원 결합 도메인을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 작제물은 2개 이상의 동일하거나 2개 이상의 상이한 항-EGFR 결합 도메인을 포함할 수 있다. 상기 분자는 2가 (bivalent) (또한 2가 (divalent)로 불림) 또는 이특이적 단일-사슬 가변 단편 (포맷 $(scFv)_2$을 갖는 바이-scFvs 또는 디-scFvs)과 유사한 것으로서 고려될 수 있다. 상기 작제물은 2개의 scFv 분자를 연결함에 의해 (예를 들어, 이전에 기재된 바와 같이 링커를 사용하여) 가공될 수 있다. 이들 2개의 scFv 분자가 동일한 결합 특이성을 갖는 경우, 수득한 $(scFv)_2$ 분자는 일반적으로 "2가"인 것으로 공지되어 있다 (즉, 이것은 동일한 표적 에피토프에 대해 2가를 갖는다). 2개의 scFv 분자가 상이한 결합 특이성을 갖는 경우, 수득한 $(scFv)_2$ 분자는 일반적으로 이특이적인 것으로 언급된다. 연결은 2개의 V_H 영역 및 2개의 V_L 영역과 함께 단일 펩타이드 사슬을 생성하여 탠덤 scFv를 수득함에 의해 수행될 수 있다 (문헌참조: 예를 들어, Kufer P. et al., (2004) Trends in Biotechnology 22(5):238-244).

[0096] 본원에 기재된 항원-결합 scFv 폴리펩타이드는 세포독성 T 세포를 집결시킴에 의해 표적 항원을 발현하는 세포의 특이적 표적화를 가능하게 하도록 디자인된다. CD3 결합 도메인은 V_H과 V_Li 또는 V_Hi와 V_L 사이에 위치한 프로테아제 절단 부위의 프로테아제 절단에 의해 활성화될 때까지 불활성인 상태로 남아 있고, 여기서 "i"는 V_H 또는 V_L의 모 폴리펩타이드 서열의 돌연변이에 의해 불활성화된 서브유니트를 지칭한다. 이것은 이특이적 T-세포 인게이져 치료제와 비교하여 특이성을 개선시키고, 이것은 종양 또는 암 세포와 같은 표적 세포에 의해 발현될 수 있거나 발현될 수 없는 CD3 및 표적 항원에 결합한다. 대조적으로, 표적 항원 및 프로테아제가 고도로 발현되는, 표적 세포의 미세환경에서 특이적으로 CD3 결합을 활성화시킴에 의해, 폴리펩타이드 작제물은 세포독성 T 세포를 고도의 특이적 방식으로 표적 항원을 발현하는 세포와 가교결합시킴으로써 표적 세포 쪽으로 T 세포의 세포독성 잠재력을 지시할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 T 세포 수용체 복합체의 일부를 형성하는, 표면-발현된 CD3으로의 프로테아제-활성화된 결합을 통해 세포독성 T 세포를 관여시킨다. 특정 세포의

표면 상에 발현되는 CD3으로 및 표적 항원으로의 여러 폴리펩타이드 작제물의 동시 결합은 T 세포 활성화를 유바하고 특정 표적 항원 발현 세포의 후속적 용해를 매개한다. 따라서, 폴리펩타이드 작제물은 강하고, 특이적이고 효율적인 표적 세포 사멸을 나타내는 것으로 고려된다.

[0097] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 세포독성 T 세포에 의해 표적 세포 사멸을 자극하여 프로테아제-풍부 미세환경 (예를 들어, 종양 세포, 바이러스적으로 또는 세균으로 감염된 세포, 자가반응성 T 세포 등)에서 병원성 세포를 제거한다. 상기 구현예의 일부에서, 세포는 선택적으로 제거되어 독성 부작용에 대한 잠재력을 감소시킨다. 다른 구현예에서, 동일한 폴리펩타이드는 치료학적 효과를 위한 내인성 세포, 예를 들어, 자가면역 질환에서 B 또는 T 림프구, 또는 줄기 세포 이식을 위한 조혈 줄기 세포 (HSC)의 자극을 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 환부 세포 또는 조직과 연관된 것으로 공지된 프로테아제는 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테아제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 혈청 프로테아제, 카텝신, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스민, 콜라겐아제, IV형 콜라겐아제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신형 프로테아제, 트립신형 프로테아제, 엘라스타제형 프로테아제, 서브틸리신형 프로테아제, 악티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 항원 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-α), 디펩티딜 펩티다제, 메프린, 그란자임 및 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0098] 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드는 인지된 단클론 항체 및 다른 보다 작은 이특이적 분자 보다 추가의 치료학적 이점을 부여한다. 이-특이적 분자는 병원성 세포와 관련된 세포 특이적 마커를 통해 표적 세포에 결합하도록 디자인된다. 독성은 일부 경우에 건강한 세포 또는 조직이 병원성 세포와 동일한 마커를 발현하는 경우 가능하다. 본 발명의 항원 결합 폴리펩타이드 작제물에 대한 하나의 이득은 CD-3 결합은 종양 세포와 같은 표적 세포에 의해 발현되는 프로테아제에 의한 그리고 항원 결합 도메인의 하나 이상의 표적 항원, 예를 들어, 종양 항원으로의 결합에 의한 활성화에 의존한다는 것이다. 폴리펩타이드 작제물은 하나 이상의 프로테아제 절단 부위에 의해 분리된 V_H 및 V_Li 또는 V_Hi 및 V_L 도메인을 포함하는 불활성 CD-3 결합 도메인을 포함한다. 표적 세포의 프로테아제 풍부 환경에서, 프로테아제 절단 부위는 절단되어, V_H 및 V_Li 또는 V_Hi 및 V_L을 분리시키고 V_H 및 V_L 또는 V_L 및 V_H의 상호작용을 가능하게 하고 활성 CD-3 결합 도메인을 형성하고 하나 이상의 표적 항원이 결합된 경우 작제물의 CD-3으로 결합시킨다. 프로테아제 절단의 부재하에, CD-3 결합 도메인은 불활성이고 CD-3에 결합할 수 없다.

[0099] 또한 프로테아제 절단 후 쌍을 이루어 활성 항-CD-3 scFv를 형성하는 분리된 분자인 폴리펩타이드 작제물이 제공된다. 따라서, 쌍의 제1 구성원인 폴리펩타이드 작제물은 V_H/V_Li 또는 V_Hi/V_L 도메인을 포함하고, V_Li 또는 V_Hi는 쌍의 제1 구성원으로부터의 프로테아제에 의해 절단된다. 상응하는 V_Li 또는 V_Hi는 쌍의 제2 구성원으로부터 절단되어 CD-3 표적 상에 2개의 분리된 분자의 쌍 형성에 의해 V_L/V_H 도메인의 형성을 가능하게 한다. 하나의 양상에서, 이들 "절반-Pro" 분자는 쌍을 형성하는 2개 분자의 용이한 변화 및 이들 실험으로부터 얻은 정보의 디자인으로의 해독 및 상응하는 "완전한-Pro" 폴리펩타이드 작제물의 제조를 가능하게 함에 의해 "완전한-Pro"를 가공하기 위한 도구로서의 용도를 갖는다. 다양한 구현예에서, "절반-Pro" 분자는 기능성 항-CD-3 V_L/V_H 쌍을 형성하기 위해 CD-3 표적 및 표적 항원 둘 다에 결합되어야만 한다.

[0100] 따라서, 본원에서는 또한 폴리펩타이드 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 단백질은 사슬을 제1 및 제2 CD-3 결합 영역으로 분리시키는 프로테아제 절단 도메인 (P)를 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하고; 여기서, 상기 제1 영역은 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_H) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_1)을 포함하고 제2 영역은 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_L) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_2)을 포함하고; 여기서, 상기 단백질은 임의로 상기 제1 또는 제2 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함하고, 여기서, P의 프로테아제 절단에 의한 활성화 및 T_1 및 T_2에 의한 표적 항원으로 결합시, 상기 제1 및 제2 영역은 연합하여 CD3에 결합하는 완전한 항-CD3 V_L/V_H 결합 도메인을 형성한다.

[0101] 본원에서는 또한 특정 양상에서, 폴리펩타이드 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 단백질은 사슬을 제1 및 영역

으로 분리시키는 프로테아제 절단 도메인 (P)를 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하고; 여기서, 상기 제1 영역은 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_L) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_1)을 포함하고 제2 영역은 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_H) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_2)을 포함하고; 여기서, 상기 단백질은 임의로 상기 제1 또는 제2 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함하고, 여기서, P의 프로테아제 절단에 의한 활성화 및 T_1 및 T_2에 의한 표적 항원으로 결합시, 상기 제1 및 제2 영역은 연합하여 CD3에 결합하는 완전한 항-CD3 V_L/V_H 결합 도메인을 형성한다.

[0102] 본원에서는 특정 양상에서 폴리펩타이드 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 단백질은 제1 및 제2 영역을 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하고; 여기서, 상기 제1 영역은 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_H), CV_H과 연합된 불활성 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_{Li}) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_1)을 포함하고; 여기서, 상기 제2 영역은 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_L); CV_L과 연합된 불활성 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_{Hi}) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_2)을 포함하고; 여기서, 상기 단백질은 임의로 제1 및/또는 제2 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함하고, 여기서, CV_{Li} 및 CV_{Hi} 각각은 적어도 하나의 프로테아제 절단 도메인을 포함하고; 여기서, 프로테아제 절단에 의한 활성화 및 T_1 및 T_2에 의한 표적 항원에 결합시, 제1 및 제2 영역은 연합하여 CD3에 결합하는 완전한 항-CD3 V_L/V_H 결합 도메인을 형성한다.

[0103] 또한 본원에서는 특정 양상에서 폴리펩타이드 작제물이 제공되고, 여기서, 상기 단백질은 제1 및 제2 영역을 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함하고; 여기서, 상기 제1 영역은 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_L), CV_L과 연합된 불활성 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_{Hi}) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_1)을 포함하고; 여기서, 상기 제2 영역은 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_H); CV_H와 연합된 불활성 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_{Li}) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_2)을 포함하고; 여기서, 상기 단백질은 임의로 제1 및/또는 제2 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함하고, 여기서, CV_{Li} 및 CV_{Hi} 각각은 적어도 하나의 프로테아제 절단 도메인을 포함하고; 여기서, 프로테아제 절단에 의한 활성화 및 T_1 및 T_2에 의한 표적 항원에 결합시, 제1 및 제2 영역은 연합하여 CD3에 결합하는 완전한 항-CD3 V_L/V_H 결합 도메인을 형성한다.

[0104] 하나의 양상에서, 사전 활성화된 형태의 항원 결합 단백질은 적어도 하나의 항-CD3 결합 도메인을 포함하는 제1 도메인 및 적어도 하나의 항-표적 결합 도메인을 포함하는 제2 영역을 포함하는 단일 폴리펩타이드 사슬을 포함한다. 제1 영역 및 제2 영역은 임의로 이의 서열에서 하나 이상의 절단 가능한 모이어티, 예를 들어, 적어도 하나의 프로테아제 절단 도메인 (P)를 포함하는 폴리펩타이드 링커에 의해 분리되어 있다. 예시적 구현예에서, 제1 영역은 항-CD3 V_H 결합 도메인 (CV_H) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_1)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 제2 영역은 항-CD3 V_L 결합 도메인 (CV_L) 및 표적 항원 결합 도메인 (T_2)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 항원-결합 도메인은 임의로 제1 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함한다. 하나의 구현예에서, 항원-결합 도메인은 임의로 제2 영역에서 반감기 연장 도메인 (H)을 포함한다. 일단, 프로테아제 절단 도메인 (P) 및 표적 항원에 결합하는 표적 항원 결합 도메인 T_1 및 T_2를 절단하는 프로테아제에 의해 활성화되면, 항-CD3 결합 도메인 CV_H 및 CV_L은 활성화되어 T 세포 상의 CD3에 결합한다. 항원 결합 단백질에서 도메인은 각각의 영역 내에서 임의의 순서로 사전 활성화된 폴리펩타이드의 중심에서 프로테아제 절단 도메인 (P)과 함께 정렬되는 것으로 고려된다. 추가로, 각각의 영역은 사전-활성화된 폴리펩타이드 내 임의의 순서로 있을 수 있다. 따라서, 단지 예시로서, 폴리펩타이드 작제물의 예시적 도메인 순서는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려된다:

[0105] a) CV_H-T^1-P-T^2-CV_L,

[0106] b) T^1-CV_H-P-T^2-CV_L,

[0107] c) CV_H-T^1-P-CV_L-T^2,

[0108] d) T^1-CV_H-P-CV_L-T^2,

[0109] e) H-CV_H-T^1-P-T^2-CV_L,

[0110] f) CV_H-H-T^1-P-T^2-CV_L,

[0111] g) CV_H-T^1-H-P-T^2-CV_L,

[0112] h) CV_H-T^1-P-H-T^2-CV_L,

[0113] i) CV_H-T^1-P-T^2-H-CV_L,

[0114] j) CV_H-T^1-P-T^2-CV_L-H,

[0115] k) H-T^1-CV_H-P-T^2-CV_L,

[0116] l) T^1-H-CV_H-P-T^2-CV_L,

[0117] m) T^1-CV_H-H-P-T^2-CV_L,

[0118] n) T^1-CV_H-P-H-T^2-CV_L,

[0119] o) T^1-CV_H-P-T^2-H-CV_L,

[0120] p) T^1-CV_H-P-T^2-CV_L-H,

[0121] q) H-CV_H-T^1-P-CV_L-T^2,

[0122] r) CV_H-H-T^1-P-CV_L-T^2,

[0123] s) CV_H-T^1-H-P-CV_L-T^2,

[0124] t) CV_H-T^1-P-H-CV_L-T^2,

[0125] u) CV_H-T^1-P-CV_L-H-T^2,

[0126] v) CV_H-T^1-P -CV_L-T^2-H,

[0127] w) H-T^1-CV_H-P-CV_L-T^2,

[0128] x) T^1-H-CV_H-P-CV_L-T^2,

[0129] y) T^1-CV_H-H-P-CV_L-T^2,

[0130] z) T^1-CV_H-P-H-CV_L-T^2,

[0131] aa) T^1-CV_H-P-CV_L-H-T^2, 및

[0132] bb) T^1-CV_H-P-CV_L-T^2-H.

[0133] 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 상기 a-bb 각각에서, CV_H 및 CV_L 중 하나는 불활성이고 즉, CV_Hi 또는 CV_Li

이다. a-bb에서 개별 성분들의 순서는 "절반-Pro" 분자 및 "완전한-Pro" 분자 둘 다와 관련된다. "완전한-Pro" 분자에 대해, "T" 및 다른 모이어티의 수는 목적하는 바와 같이 다양하여 본 발명의 유용한 폴리펩타이드 작제물을 형성할 수 있다. 일반적으로 H가 CV_L 또는 CV_H의 불활성 버젼에 결합되는 것이 바람직하다. 하기의 **도 53**에 예시된 바와 같이, 본 발명의 폴리펩타이드 작제물의 성분은 순서 범위에서 이들 사이에서 이격된 다양한 성질의 링커로 연결될 수 있다.

[0134] 다양한 구현예에서, 본 발명은 프로드럭인 폴리펩타이드 작제물 (또는 상기 폴리펩타이드의 발현을 지시하는 핵산 벡터)을 제공한다. 따라서, 다음을 포함하는 프로드럭 조성물이 제공된다: i) 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되어 제1 scFv 도메인이 CD-3에 특이적으로 결합하지 않는 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함하는 CD-3 결합 도메인을 암호화하는 제1 폴리펩타이드 서열; ii) 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되어 상기 제2 scFv 도메인이 특이적으로 종양 항원에 결합하지 않는 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 종양 항원 결합 도메인을 암호화하는 제2 폴리펩타이드 서열; 및 iii) 임의로 적어도 하나의 반감기 연장 도메인.

[0135] 예시적 구현예에서, 프로드럭 조성물에서, 제1 폴리펩타이드 서열 및 제2 폴리펩타이드 서열은 임의로 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 도메인 링커 모이어티에 의해 작동적으로 연결되어 있다.

[0136] 다양한 구현예에서, 다음을 포함하는 프로드럭 조성물이 제공된다: i) a) 제1 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제1 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되어 상기 제1 scFv 도메인이 CD-3에 특이적으로 결합하지 않는 제1 V_H 도메인 및 제1 V_L 도메인을 포함하는 제1 scFv 도메인을 포함하는 제1 CD-3 결합 도메인, 및 b) 제1 종양 항원 결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열; ii) a) 제2 프로테아제 절단 부위를 포함하는 제2 scFv 링커 모이어티를 통해 연결되어 상기 제2 scFv 도메인이 특이적으로 CD-3에 결합하지 않는 제2 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인을 포함하는 제2 scFv 도메인을 포함하는 제2 CD-3 결합 도메인; 및 b) 제2 종양 항원 결합 도메인을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열; 및 iii) 임의로 적어도 하나의 반감기 연장 도메인. 예시적 구현예에서, 제1 V_H 도메인 및 제2 V_L 도메인은 CD-3에 특이적으로 결합하고/하거나 제2 V_H도메인 및 제1 V_L 도메인은 CD-3에 특이적으로 결합한다.

[0137] 프로드럭 조성물에서, 제1 종양 항원 결합 도메인 및 제2 종양 항원 결합 도메인은 동일한 종양 항원에 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 종양 항원 결합 도메인 및 제2 종양 항원 결합 도메인은 상이한 종양 항원에 결합한다. 다양한 구현예에서, 제1 종양 항원 결합 도메인은 제1 종양 세포 상에 존재하는 제1 종양 항원에 결합하고, 제2 종양 항원 결합 도메인은 제1 종양 세포 상에 존재하는 제2 종양 항원에 결합한다.

[0138] ***CD-3 결합 도메인***

[0139] T 세포의 반응의 특이성은 T 세포 수용체 복합체에 의해 항원의 인지에 의해 매개된다 (주요 조직적합성 복합체, MHC와 관련하여 나타낸다). T 세포 수용체 복합체의 일부로서, CD-3은 세포 표면 상에 존재하는, CD-3γ (감마) 사슬, CD-3δ (델타) 사슬, 및 2개의 CD-3ε (엡실론) 사슬을 포함하는 단백질 복합체이다. CD-3은 CD-3 ζ (제타) 뿐만 아니라 T 세포 수용체 (TCR)의 α (알파) 및 β (베타) 사슬과 함께 연합하여 T 세포 수용체 복합체를 포함한다. 예를 들어, 고정화된 항-CD-3 항체에 의한 T 세포 상의 CD-3의 클러스터링은 T 세포 수용체와 유사하지만 이의 클론-전형적 특이성과는 무관한 T 세포 활성화를 유도한다. 일부 구현예에서, 항-CD-3 항체의 CD-3으로의 결합은 예를 들어, 종양 미세환경에서 프로테아제의 상승된 수준과 함께 환부 세포 또는 조직의 미세환경에서만 CD-3 항체의 CD-3으로의 결합을 제한하는 프로테아제 절단 도메인에 의해 조절된다.

[0140] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 CD-3에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 하나의 양상에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 인간 CD-3에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 CD-3γ에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 CD-3δ에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 CD-3ε에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다.

[0141] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 항-CD-3 V_H와 V_L 도메인 사이에 있고 이들이 폴딩하지 못하도록 하고 T 세포 상에서 CD-3에 결합하지 못하게 한다. 프로테아제 절단 부위가 표적 세포에 존재하는 프로테아제에 의

해 절단되면, 항-CD-3 V_H 및 V_L 도메인은 폴딩할 수 있고 T 세포 상에 CD-3에 결합할 수 있다. 대안적 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 항-CD-3 V_H 및 V_L 도메인에 결합하는 비-CD-3 결합 V_L 및 V_H 도메인으로 디자인된다. 표적 세포에 존재하는 프로테아제에 의한 프로테아제 절단 부위의 절단은 비-CD-3 결합 V_L 및 V_H 도메인을 제거하고 항-CD-3 V_H 및 V_L 도메인이 폴딩하고 T 세포 상의 CD-3에 결합하도록 한다.

[0142] 본원에 기재된 항원 결합 단백질은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 CD-3에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 하나의 구현예에서, CD-3에 특이적으로 결합하는 도메인은 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위에 의해 분리된 V_H 도메인 및 V_L 도메인을 포함한다. 프로테아제 절단 부위가 절단되는 경우, V_H 도메인 및 V_L 도메인은 폴딩할 수 있고 따라서 CD-3에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 루프 영역에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 V_H 및/또는 V_L 도메인 내에 있고 프로테아제 절단 부위는 절단되어 V_H 및/또는 V_L 도메인이 이들을 폴딩시키고 따라서 CD-3에 결합시킴을 밝힌다.

[0143] 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 T-세포 수용체(TCR)에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 TCR의 사슬에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 프로테아제에 의해 활성화되는 경우 TCR의 β 사슬에 특이적으로 결합하는 2개 이상의 도메인을 포함한다.

[0144] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물의 CD-3 결합 도메인은 인간 CD-3과 강력한 CD-3 결합 친화성 뿐만 아니라 각각의 시노몰로구스 몽키 CD-3 단백질과 양호한 교차 반응성을 보여준다. 일부 경우에, 폴리펩타이드 작제물의 CD-3 결합 도메인은 시노몰구스 몽키로부터 CD-3과 교차-반응성이다. 특정 경우에, CD-3에 대한 인간:시노몰구스 K_D 비율은 5 내지 0.2이다.

[0145] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질의 CD-3 결합 도메인은 단클론성 항체, 다클론성 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 CD-3에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 경우에, CD-3 결합 도메인은 항원 결합 단백질이 궁극적으로 사용되는 동일한 종으로부터 유래되는 것이 이롭다. 예를 들어, 인간에 사용하기 위해, 항원 결합 단백질의 CD-3 결합 도메인이 항체 또는 항체 단편의 항원 결합 도메인으로부터의 인간 또는 인간화된 잔기를 포함하도록 하는 것이 이로울 수 있다.

[0146] 따라서, 하나의 양상에서, 항원-결합 도메인은 인간화된 또는 인간 항체 또는 항체 단편, 또는 뮤린 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 하나의 구현예에서, 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인은 본원에 기재된 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인의 하나 이상 (예를 들어, 모두 3개)의 경쇄 상보적 결정 영역 1 (LC CDR1), 경쇄 상보적 결정 영역 2 (LC CDR2), 및 경쇄 상보적 결정 영역 3 (LC CDR3), 및/또는 본원에 기재된 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인의 중쇄 상보적 결정 영역 1 (HC CDR1), 중쇄 상보적 결정 영역 2 (HC CDR2), 및 중쇄 상보적 결정 영역 3 (HC CDR3)을 포함하고, 예를 들어, 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인은 하나 이상, 예를 들어, 모두 3개, LC CDR 및 하나 이상, 예를 들어, 모두 3개, HC CDR을 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인은 CD-3에 특이적인 인간화된 또는 인간 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서, CD-3에 특이적인 경쇄 가변 영역은 인간 경쇄 골격 영역에서 인간 또는 비-인간 경쇄 CDR을 포함한다. 특정 경우에, 경쇄 골격 영역은 λ (람다) 경쇄 골격이다. 다른 경우에, 경쇄 골격 영역은 κ (카파) 경쇄 골격이다.

[0148] 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 CD-3ε (엡실론)에 특이적이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 CD-3δ (델타)에 특이적이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 CD-3γ (감마)에 특이적이다.

[0149] 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 인간화된 또는 완전한 인간이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성화된 CD-3 결합 도메인은 CD-3 발현 세포 상의 CD-3으로의 1000 nM 이하의 KD 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성화된 CD-3 결합 도메인은 CD-3 발현 세포 상의 CD-3으로의 100 nM 이하의 KD 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 활성화된 CD-3 결합 도메인은 CD-3 발현 세포 상의 CD-3으로의 10 nM 이하의 KD 결합을 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 시노몰구스 CD-3과의 가교결합성을 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 CD-3 결합 도메인은 본원에 제공된 아미노산 서열을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인은 CD-3에 특이적인 인간화된 또는 인간 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서, CD-3에 특이적인 중쇄 가변 영역은 인간 중쇄 골격 영역에서 인간 또는 비-인간 중쇄 CDR을 포함한다.

[0151] 특정 경우에, 중쇄 및/또는 경쇄의 상보적 결정 영역은 공지된 항-CD-3 항체, 예를 들어, 무로모납-CD-3 (OKT3), 오텔릭시주맙 (TRX4), 테플리주맙 (MGA031), 비실리주맙 (Nuvion), SP34 또는 I2C, TR-66 또는 X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, TR-66, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2, F101.01, UCHT-1 및 WT-31로부터 유래한다.

[0152] 하나의 구현예에서, 항-CD-3 결합 도메인은 본원에 제공된 아미노산 서열의 경쇄 및 중쇄를 포함하는 단일 사슬 가변 단편 (scFv)이다. 하나의 구현예에서, 항-CD-3 결합 도메인은 다음을 포함한다: 본원에 제공된 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형 (예를 들어, 치환) 그러나 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형 (예를 들어 치환)을 갖는 아미노산 서열, 또는 본원에 제공된 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열; 및/또는 본원에 제공된 중쇄 가변 영역의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형 (예를 들어, 치환) 그러나 30개 이하, 20개 이하 또는 10개 이하의 변형 (예를 들어, 치환)을 갖는 아미노산 서열 또는 본원에 제공된 아미노산 서열과 95-99% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역. 하나의 구현예에서, 인간화된 또는 인간 항-CD-3 결합 도메인은 scFv이고, 본원에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역은 scFv 링커를 통해 본원에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 부착된다. scFv의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역은 예를 들어, 하기의 배향 중 어느 하나로 존재할 수 있다: 경쇄 가변 영역-scFv 링커-중쇄 가변 영역 또는 중쇄 가변 영역-scFv 링커-경쇄 가변 영역.

[0153] 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질의 CD-3 결합 도메인은 CD-3 발현 세포 상의 CD-3으로의 친화성을 갖고 1000 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 5 nM 이하, 1 nM 이하, 또는 0.5 nM 이하의 K_D를 갖는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질의 CD-3 결합 도메인은 CD-3ε, γ, 또는 δ로의 친화성을 갖고 1000 nM 이하, 100 nM 이하, 50 nM 이하, 20 nM 이하, 10 nM 이하, 5 nM 이하, 1 nM 이하, 또는 0.5 nM 이하의 K_D를 갖는다. 추가의 구현예에서, 항원 결합 단백질의 CD-3 결합 도메인은 CD-3에 대해 낮은 친화성, 즉, 약 100 nM 이상을 갖는다.

[0154] CD-3에 결합하는 친화성은 예를 들어, 검정 플레이트 상에 코팅된; 미생물 세포 표면 상에 나타난; 용액 중에서 등 CD-3에 결합하는 항원 결합 단백질 자체 또는 이의 CD-3 결합 도메인의 능력에 의해 결정될 수 있다. CD-3에 대한 본원의 개시내용의 항원 결합 단백질 자체 또는 이의 CD-3 결합 도메인의 결합 활성은 리간드 (예를 들어, CD-3) 또는 항원 결합 단백질 자체 또는 이의 CD-3 결합 도메인을 비드, 기질, 세포 등에 고정화시킴에 의해 검정될 수 있다. 제제는 적당한 완충액에서 첨가될 수 있고 결합 파트너는 소정의 온도에서 일정 기간 동안 항온처리한다. 미결합된 물질을 제거하기 위한 세척 후, 결합된 단백질은 예를 들어, SDS, 높은 pH를 갖는 완충액 등으로 방출될 수 있고 예를 들어, 표면 플라스몬 공명 (SPR)에 의해 분석될 수 있다.

[0155] ***링커***

[0156] 2개의 도메인은 함께 임의로 절단 가능한 링커에 의해 연결된다. 예시적 절단 부위는 프로테아제 절단 부위이다. 도메인간 링커를 절단하는 예시적 프로테아제는 혈장에서 발견되는 것들, 예를 들어, 트롬빈 및 종양 미세환경에서 과발현되는 것들을 포함한다.

[0157] 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드에서, 도메인은 도메인 링커, 예를 들어, L^1, L^2, L^3, 및 L^4에 의해 연결되고, 여기서, L^1은 폴리펩타이드 작제물의 제1 및 제2 도메인을 연결하고, L^2는 폴리펩타이드 작제물의 제2 및 제3 도메인을 연결하고, L^3은 폴리펩타이드 작제물의 제3 및 제4 도메인을 연결하고, L^4는 프로테아제 활성화된 폴리펩타이드 작제물의 제4 및 제5 도메인을 연결한다. 링커, 예를 들어, L^1, L^2, L^3, 및 L^4는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성물을 갖는다. 일부 구현예에서, 링커, 예를 들어, L^1, L^2, L^3, 및 L^4는 동일한 길이 및/또는 아미노산 조성물이다. 다른 구현예에서, 링커, 예를 들어, L^1, L^2, L^3, 및 L^4는 상이하다. 특정 구현예에서, 내부 링커 L^1, L^2, L^3, 및/또는 L^4 는 "짧고", 즉, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 따라서, 특정 경우에, 내부 링커는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 이루어진다.

0개 아미노산 잔기의 경우에, 도메인 링커는 펩타이드 결합이다. 특정 구현예에서, 도메인 링커 L^1, L^2, L^3, 및/또는 L^4 는 "길고", 즉, 15, 20 또는 25개 아미노산 잔기로 이루어진다. 일부 구현예에서, 이들 도메인 링커는 약 3 내지 약 15개, 예를 들어, 8, 9 또는 10개 연속 아미노산 잔기로 이루어 진다. 도메인 링커의 아미노산 조성에 관하여, 펩타이드는 폴리펩타이드 작제물에 유연성을 부여하고 결합 도메인을 방해하지 않고 임의로 프로테아제로부터의 절단에 저항하는 성질을 갖는 것으로 선택된다. 예를 들어, 글라이신 및 세린 잔기는 일반적으로 프로테아제 내성을 제공한다. 본 발명의 폴리펩타이드에서 도메인을 연결하기에 적합한 내부 링커의 예는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GGGS)_n$, $(GGSG)_n$, $(GGSGG)_n$, 또는 $(GGGGS)_n$을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 하나의 구현예에서, 내부 링커 L^1, L^2, 및/또는 L^3은 $(GGGGS)_4$ 또는 $(GGGGS)_3$이다.

[0158] 일부 경우에, CD3에 결합하는 scFv는 공지된 방법에 따라 제조된다. 예를 들어, scFv 분자는 유연성 폴리펩타이드 링커를 사용하여 V_H 및 V_L 영역을 연결시킴에 의해 제조될 수 있다. scFv 분자는 최적화된 길이 및/또는 아미노산 조성을 갖는 scFv 링커 (예를 들어, Ser-Gly 링커)를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, scFv 링커의 길이는 V_H 또는 V_L 도메인이 분자간에 다른 가변 도메인과 연합하여 CD-3 결합 부위를 형성할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 scFv 링커는 "짧고", 즉, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산 잔기로 이루어진다. 따라서, 특정 경우에, scFv 링커는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 이루어진다. 0개 아미노산 잔기의 경우에, scFv 링커는 펩타이드 결합이다. 일부 구현예에서, 이들 scFv 링커는 약 3 내지 약 15개, 예를 들어, 8, 9 또는 10개 연속 아미노산 잔기로 이루어진다. 예를 들어, 글라이신 및 세린 잔기를 포함하는 scFv 링커는 일반적으로 프로테아제 내성을 제공한다. 일부 구현예에서, scFv 내 링커는 글라이신 및 세린 잔기를 포함한다. scFv 링커의 아미노산 서열은 예를 들어, 파아지 디스플레이 방법에 의해 최적화될 수 있어 scFv의 CD-3 결합 및 생산율을 개선시킨다. scFv 내 가변 경쇄 도메인 및 가변 중쇄 도메인을 연결하기에 적합한 펩타이드 scFv 링커의 예는 $(GS)_n$, $(GGS)_n$, $(GGGS)_n$, $(GGSG)_n$, $(GGSGG)_n$, 또는 $(GGGGS)_n$을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 하나의 구현예에서, scFv 링커는 $(GGGGS)_4$ 또는 $(GGGGS)_3$일 수 있다. 링커 길이에서의 변화는 활성을 보유하거나 증진시킬 수 있고 이는 활성 연구에서 보다 우수한 효능을 생성시킨다.

[0159] 추가의 예시적 도메인 및 scFv 링커는 **도 56**에 제시된다.

[0160] ***프로테아제 절단 도메인***

[0161] 본원에 기재된 항원-결합 폴리펩타이드는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 항원-결합 단백질은 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 경우에, 프로테아제에 의해 인지되는 아미노산 서열을 포함하는 프로테아제 절단 부위는 아미노산 서열 LEATA를 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 MMP9 절단 부위이다.

[0162] 프로테아제 절단 도메인은 서열 특이적 방식으로 인지되고 절단되는 서열을 갖는 폴리펩타이드이다. 본원에서 고려되는 항원 결합 단백질은 일부 경우에 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), 예를 들어, MMP9에 의한 서열 특이적 방식으로 인지되는 프로테아제 절단 도메인을 포함한다. 일부 경우에, MMP9에 의해 인지되는 프로테아제 절단 도메인은 아미노산 서열 PR(S/T)(L/I)(S/T)을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, MMP9에 의해 인지되는 프로테아제 절단 도메인은 아미노산 서열 LEATA를 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 프로테아제 절단 도메인은 MMP11에 의해 서열 특이적 방식으로 인지된다. 일부 경우에, MMP11에 의해 인지되는 프로테아제 절단 도메인은 아미노산 서열 GGAANLVRGG를 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 프로테아제 절단 도메인은 표 1에 기재된 프로테아제에 의해 인지된다. 일부 경우에, 표 1에 기재된 프로테아제에 의해 인지되는 프로테아제 절단 도메인은 표 1에 기재된 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0163] 프로테아제는 일부 경우에 서열 특이적 방식으로 단백질을 절단하는 단백질이다. 프로테아제는 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테아제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 혈청 프로테아제, 카텝신, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스민, 콜라겐아제, IV형 콜라겐아제, 스트로멜리신, 인자

Xa, 키모트립신형 프로테아제, 트립신형 프로테아제, 엘라스타제형 프로테아제, 서브틸리신형 프로테아제, 악티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다제, 메탈로엔도펩티다제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 항원 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-α), 디펩티딜 펩티다제, 및 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

표 1: 예시적 프로테아제 및 프로테아제 절단 도메인 서열

프로테아제	절단 도메인 서열	서열번호
MMP7	KRALGLPG	2
MMP7	$(DE)_8$RPLALWRS$(DR)_8$	3
MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)	4
MMP9	LEATA	5
MMP11	GGAANLVRGG	6
MMP14	SGRIGFLRTA	7
MMP	PLGLAG	8
MMP	PLGLAX	9
MMP	PLGC(me)AG	10
MMP	ESPAYYTA	11
MMP	RLQLKL	12
MMP	RLQLKAC	13
MMP2, MMP9, MMP14	EP(Cit)G(Hof)YL	14
우로키나제 플라스미노겐 활성화제(uPA)	SGRSA	15
우로키나제 플라스미노겐 활성화제(uPA)	DAFK	16
우로키나제 플라스미노겐 활성화제(uPA)	GGGRR	17
리소좀 효소	GFLG	18
리소좀 효소	ALAL	19
리소좀 효소	FK	20
카텝신 B	NLL	21
카텝신 D	PIC(Et)FF	22
카텝신 K	GGPRGLPG	23
전립선 특이적 항원	HSSKLQ	24
전립선 특이적 항원	HSSKLQL	25
전립선 특이적 항원	HSSKLQEDA	26
헤르페스 심플렉스 바이러스 프로테아제	LVLASSSFGY	27
HIV 프로테아제	GVSQNYPIVG	28

[0164]

CMV 프로테아제	GVVQASCRLA	29
트롬빈	F(Pip)RS	30
트롬빈	DPRSFL	31
트롬빈	PPRSFL	32
카스파제-3	DEVD	33
카스파제-3	DEVDP	34
카스파제-3	KGSGDVEG	35
인터류킨 1β 전환 효소	GWEHDG	36
엔테로키나제	EDDDDKA	37
FAP	KQEQNPGST	38
칼리크레인 2	GKAFRR	39
플라스민	DAFK	40
플라스민	DVLK	41
플라스민	DAFK	42
상부	ALLLALL	43

[0165]

[0166] 프로테아제는 일부 환부 세포 및 조직, 예를 들어, 종양 또는 암 세포에 의해 분비되어 프로테아제 풍부한 미세환경 또는 프로테아제 풍부 미세환경을 생성하는 것으로 공지되어 있다. 일부 경우에, 대상체의 혈액은 프로테아제가 풍부하다. 일부 경우에, 종양 주변의 세포는 프로테아제를 종양 미세환경으로 분비한다. 프로테아제를 분비하는 종양 주변의 세포는 종양 간질 세포, 근섬유아세포, 혈액 세포, 비만 세포, B 세포, NK 세포, 조절 T 세포, 마크로파아지, 세포독성 T 림프구, 수지상 세포, 간엽 줄기 세포, 다형핵 세포 및 기타 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 프로테아제는 대상체의 혈액에 존재하고, 예를 들어, 미생물 펩타이드에서 발견되는 아미노산 서열을 표적화하는 프로테아제이다. 상기 특성은 T 세포가 표적화된 세포 또는 조직의 프로테아제 풍부 미세환경에서는 제외하고 항원 결합 단백질에 의해 결합되지 않기 때문에 항원-결합 단백질과 같은 표적화된 치료제가 추가의 특이성을 갖도록 한다.

[0167] 예시적 구현예에서, 폴리펩타이드 작제물은 하나 이상의 프로테아제 절단 부위, 예를 들어, 상기 표 1에 제시된 부위들을 포함한다. 다양한 구현예에서 이들 부위는 scFv에 있고 하나 이상의 V_Li 또는 V_Hi과 하나 이상의 V_H 또는 V_L 사이에 위치되어 관련 프로테아제에 의한 부위의 절단시 V_Li는 V_H로부터 분리되고/되거나 V_Hi는 V_L로부터 분리된다. 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 프로테아제 절단 부위는 V_L과 V_H 도메인 사이에 전체 연결 폴리펩타이드 scFv 링커 서열을 포함할 수 있거나, 대안적으로, 절단 부위는 추가의 아미노산 또는 펩타이드 서열에 의해 하나 또는 둘 다의 말단에서 플랭킹될 수 있다.

[0168] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인은 반감기 연장 도메인 또는 CD3 결합 도메인에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인은 반감기 연장 도메인 또는 CD3 결합 도메인에 있지 않다.

[0169] ***반감기 연장 도메인***

[0170] 본원에서 항원-결합 도메인의 반감기를 연장하는 도메인이 고려된다. 상기 도메인은 HSA 결합 도메인, Fc 도메인, 소분자, 및 당업계에 공지된 다른 반감기 연장 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 것으로 고려된다.

[0171] 인간 혈청 알부민 (HSA) (분자량 ~67 kDa)은 혈장에서 가장 풍부한 단백질이고, 약 50 mg/ml (600 μM)로 존재하고 인간에서 약 20일의 반감기를 갖는다. HSA는 혈장 pH를 유지하는 작용을 하고, 콜로이드성 혈압에 기여하고, 많은 대사물 및 지방산의 캐리어로서 기능하고, 혈장에서 주요 약물 수송 단백질로서 작용한다.

[0172] 알부민과의 비공유 연합은 단기 생존 단백질의 제거 반감기를 연장한다. 예를 들어, Fab 단편으로의 알부민 결합 도메인의 재조합 융합은 단독의 Fab 단편의 투여와 비교하여 각각 마우스 및 토끼로 정맥내 투여되는 경우 생체내 제거율을 25- 및 58-배 감소시키고 반감기를 26- 및 37-배 연장시켰다. 또 다른 예에서, 인슐린이 지방산으로 아실화되어 알부민과의 연합을 촉진시키는 경우, 지연 효과는 토끼 또는 돼지에서 정맥내 주사되는 경우

관찰되었다. 종합적으로, 이들 연구는 알부민 결합과 지속적 작용 사이의 연계성을 입증한다.

[0173] 하나의 양상에서, 본원에 기재된 항원-결합 단백질은 반감기 연장 도메인, 예를 들어, HSA에 특이적으로 결합하는 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질의 HSA 결합 도메인은 단클론성 항체, 다클론성 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 HSA에 결합하는 임의의 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 HSA 결합 도메인은 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일 도메인 항체, 예를 들어, 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타 유래된 나노바디의 가변 도메인 (VHH), 펩타이드, 리간드 또는 HSA에 특이적인 소분자이다. 특정 구현예에서, HSA 결합 도메인은 단일-도메인 항체이다. 다른 구현예에서, HSA 결합 도메인은 펩타이드이다. 추가의 구현예에서, HSA 결합 도메인은 소분자이다. 항원 결합 단백질의 HSA 결합 도메인은 매우 작고 일부 구현예에서 25 kD 이하, 20 kD 이하, 15 kD 이하, 또는 10 kD 이하인 것으로 고려된다. 특정 경우에, HSA 결합은 이것이 펩타이드 또는 소분자인 경우 5 kD 이하이다.

[0174] 항원 결합 단백질의 반감기 연장 도메인은 항원 결합 단백질 자체의 변형된 약력학 및 약동학을 제공한다. 상기와 같이, 반감기 연장 도메인은 제거 반감기를 연장한다. 반감기 연장 도메인은 또한 항원-결합 단백질의 조직 분포, 침투 및 확산의 변화를 포함하는 약력학 성질을 변화시킨다. 일부 구현예에서, 반감기 연장 도메인은 반감기 연장 결합 도메인이 없는 단백질과 비교하여 개선된 조직 (종양을 포함하는) 표적화, 조직 침투, 조직 분포, 조직 내 확산, 및 증진된 효능을 제공한다. 하나의 구현예에서, 치료학적 방법은 효과적으로 및 효율적으로 감소된 양의 항원-결합 단백질을 사용하여 감소된 부작용, 예를 들어, 감소된 비-종양 세포독성을 유도한다.

[0175] 추가로, 반감기 연장 도메인, 예를 들어, HSA 결합 도메인의 특성은 HSA에 대한 HSA 결합 도메인의 결합 친화성을 포함한다. 상기 HSA 결합 도메인의 친화성은 특정 폴리펩타이드 작제물에서 특이적 제거 반감기를 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, HSA 결합 도메인은 높은 결합 친화성을 갖는다. 다른 구현예에서, HSA 결합 도메인은 중간 결합 친화성을 갖는다. 또 다른 구현예에서, HSA 결합 도메인은 보다 낮거나 미미한 결합 친화성을 갖는다. 예시적 결합 친화성은 10 nM 이하 (높은), 10 nM 내지 100 nM (중간)에서 및 100 nM 초과 (낮은)에서 K_D 농도를 포함한다. 상기된 바와 같이, HSA로의 결합 친화성은 표면 플라스몬 공명 (SPR)과 같은 공지된 방법에 의해 결정된다.

[0176] ***표적 항원 결합 도메인***

[0177] 기재된 CD3 및 반감기 연장 도메인에 추가로, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 또한 단일 표적 항원 상에서 하나 이상의 표적 항원 또는 하나 이상의 영역에 결합하는 적어도 하나 또는 적어도 2개 이상의 도메인을 포함한다. 본원에서 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 예를 들어, 프로테아제 절단 도메인에서 대상체의 질환-특이적 미세환경 또는 혈액에서 절단되고 각각의 표적 항원 결합 도메인은 표적 세포 상의 표적 항원에 결합함으로써 CD3 결합 도메인을 활성화시켜 T 세포에 결합하는 것으로 고려된다. 적어도 하나의 표적 항원은 질환, 장애 또는 병태에 관여하고/하거나 이와 연합된다. 예시적 표적 항원은 증식성 질환, 종양 질환, 염증 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편대숙주 질환 또는 숙주대이식편 질환과 관련된 것들을 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 종양 세포 상에서 발현되는 종양 항원이다. 대안적으로 일부 구현예에서, 표적 항원은 바이러스 또는 세균과 같은 병원체와 관련된다. 적어도 하나의 표적 항원은 또한 건강한 조직에 대해 지시될 수 있다.

[0178] 일부 구현예에서, 표적 항원은 단백질, 지질 또는 폴리사카라이드와 같은 세포 표면 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 종양 세포, 바이러스 감염된 세포, 세균 감염된 세포, 손상된 적혈구 세포, 동맥 플라크 세포 또는 섬유성 조직 세포 상에 있다. 본원에서 하나 초과의 표적 항원에 결합시, 2개의 불활성 CD3 결합 도메인은 동시-국재화되고 표적 세포의 표면 상에 활성 CD3 결합 도메인을 형성하는 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질에서 불활성 CD3 결합 도메인을 활성화시키기 위해 하나 초과의 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 표적 세포로의 결합 강도를 증진시키기 위해 하나 초과의 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단백질은 표적 세포로의 결합 강도를 증진시키기 위해 하나 초과의 표적 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 초과의 항원 결합 도메인은 동일한 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 초과의 항원 결합 도메인은 상이한 항원 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 환부 세포 또는 조직, 예를 들어, 종양 또는 암 세포에서 이원으로 발현되는 것으로 공지된 2개의 상이한 항원 결합 도메인은 표적을 위한 항원 결합 단백질의 결합 또는 선택성을 증진시킬 수 있다.

[0179] 본원에 고려된 폴리펩타이드 작제물은 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하고, 여기서, 항원 결합 도메인

은 적어도 하나의 표적 항원에 결합한다. 표적 항원은 일부 경우에 환부 세포 또는 조직, 예를 들어, 종양 또는 암 세포의 표면 상에 발현된다. 표적 항원은 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FoIR, 및 CEA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 또한 환부 세포 또는 조직 상에 발현될 것으로 공지된 2개의 상이한 표적 항원에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 포함한다. 항원 결합 도메인의 예시적 쌍은 EGFR/CEA, EpCAM/CEA, 및 HER-2/HER-3을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0180] 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물의 디자인은 하나 이상의 표적 항원에 대한 결합 도메인이 유연성일 수 있도록 하고, 여기서, 표적 항원에 대한 결합 도메인은 임의의 유형의 결합 도메인일 수 있고 이는 단클론성 항체, 다클론성 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체로부터의 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 표적 항원에 대한 결합 도메인은 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체, 예를 들어, 중쇄 가변 도메인 (V_H), 경쇄 가변 도메인 (V_L) 및 낙타 유래된 나노바디의 가변 도메인 (VHH)이다. 다른 구현예에서, 표적 항원에 대한 결합 도메인은 비-Ig 결합 도메인, 즉, 항체 모사체, 예를 들어, 안티칼린, 아필린, 어피바디 분자, 어피머, 어피틴, 알파바디, 아비머, DARP인스, 피노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드 및 모노바디이다. 추가의 구현예에서, 하나 이상의 표적 항원에 대한 결합 도메인은 리간드, 수용체 도메인, 렉틴, 또는 하나 이상의 표적 항원에 결합하거나 이와 연합된 펩타이드이다.

[0181] 일부 구현예에서, 표적 세포 항원 결합 도메인은 독립적으로 scFv, a V_H 도메인, V_L 도메인, 비-Ig 도메인 또는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 특이적으로 세포 표면 분자에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 특이적으로 종양 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 특이적으로 및 독립적으로 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA, 및 FoIR 중 적어도 하나로부터 선택된 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 표적 항원 결합 도메인은 특이적으로 및 독립적으로 2개의 상이한 항원에 결합하고, 여기서, 항원 중 적어도 하나는 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA, 및 FoIR 중 하나로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인의 절단 전 단백질은 약 100 kDa 미만이다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 도메인의 절단 후 단백질은 약 25 내지 약 75 kDa이다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 전 단백질은 제1-통과 제거를 위한 신장 역치 초과의 크기를 갖는다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 전 단백질은 적어도 약 50시간의 제거 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 전 단백질은 적어도 약 100시간의 제거 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 단백질은 동일한 표적 항원에 대한 IgG와 비교하여 증가된 조직 침투를 갖는다. 일부 구현예에서, 단백질은 동일한 표적 항원에 대한 IgG와 비교하여 증가된 조직 분포를 갖는다.

[0182] ***폴리펩타이드 작제물 약동학***

[0183] 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 당업자에 의해 인지되는 특정 이점을 갖는다. 예를 들어, 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 통상적 항체 치료제 보다 개선된 약동학을 갖는다. 본원에서 폴리펩타이드 작제물의 개선된 약동학은 적어도 반감기 연장 도메인 및 CD3 결합 도메인에 기인한다. 본원에 기재된 바와 같은 반감기 연장 도메인은 Fc 도메인, 및 HSA에 결합하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에서 CD3 결합 도메인은 보다 우수한 약동학을 제공하는 고유의 성질을 갖는다. 본원에서 CD3 결합 도메인은 이들이 적어도 하나의 프로테아제 절단 도메인의 적어도 하나의 절단 및 표적 항원으로의 항원 결합 도메인의 결합에 의해 활성화 될때까지 CD3에 결합하지 않는다. 따라서, 본원에서 항원 결합 단백질의 증진된 약동학은 적어도 부분적으로 인간의 순환계에서 CD3 결합을 통한 감소되거나 제거된 표적 매개된 약물 성향에 기인한다. 개선된 약동학은 보다 피상적 알파 상의 적어도 하나 및 베타 상에서 보다 높은 노출을 포함한다. 본원에 기재된 항원 결합 단백질은 따라서 통상의 항체 치료제와 비교하는 경우 노출시 보다 작은 피크/트로프 차이와 함께 보다 큰 치료학적 윈도우를 갖는다.

[0184] ***폴리펩타이드 작제물 변형***

[0185] 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 유도체 또는 유사체를 포함하고, 여기서, (i) 아미노산은 유전학적 코드에 의해 암호화된 것이 아닌 아미노산 잔기로 치환되거나, (ii) 성숙한 폴리펩타이드는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 또 다른 화합물과 융합되되거나, (iii) 리더 또는 분비 서열 또는 단백질 정제를 위한 서열과 같은 추가의 아미노산이 단백질에 융합된다.

[0186] 전형적인 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유 부착, 헴 모이어티의 공유 부착, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 가교 결합, 폐환, 디설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교결합의 형성, 시스틴의 형성,

피로글루타메이트의 형성, 포밀화, 감마 카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질용해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황화, 아르기닐화 및 유비퀴틴화와 같아 아미노산의 단백질로의 운반-RNA 매개된 첨가를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0187] 변형은 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물의 임의의 곳에서 만들어지고, 펩타이드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카복실 말단을 포함한다. 폴리펩타이드의 변형을 위해 유용한 특정 통상의 펩타이드 변형은 당화, 지질 부착, 황화, 글루탐산 잔기의 감마-카복실화, 하이드록실화, 폴리펩타이드 내 아미노 또는 카복실 그룹 또는 둘 다의 차단, 공유 변형 및 ADP-리보실화를 포함한다.

[0188] **항원 결합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드**

[0189] 또한, 일부 구현예에서 본원에 기재된 항원 결합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 분자가 제공된다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 분자는 DNA 작제물로서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 분자는 전령 RNA 전사체로서 제공된다.

[0190] 폴리뉴클레오타이드 분자는 펩타이드 링커에 의해 분리되거나 다른 구현예에서 펩타이드 결합에 의해 직접 적합한 프로모터 및 임의로 적합한 전사 터미네이트에 작동적으로 연결된 단일 유전학적 작제물에 연결된 3개의 결합 도메인을 암호화하는 유전자를 조합하고 이를 세균 또는 다른 적당한 발혀 시스템, 예를 들어, CHO 세포에서 이를 발현시키는 것과 같은 공지된 방법에 의해 작제한다. 표적 결합 도메인이 소분자인 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 CD-3 및 HSA에 결합하는 도메인을 암호화하는 유전자를 함유한다. 반감기 연장 도메인이 소분자인 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 CD-3 및 표적 항원에 결합하는 도메인을 암호화하는 유전자를 함유한다. 사용되는 벡터 시스템 및 숙주에 의존하여, 항상성 및 유도성 프로모터를 포함하는, 임의의 수의 적합한 전사 및 해독 요소가 사용될 수 있다. 프로모터는 이것이 각각의 숙주 세포에서 폴리뉴클레오타이드의 발현을 구동시키도록 선택된다.

[0191] 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 벡터, 바람직하게 발현 벡터에 삽입되고 이는 추가의 구현예를 대표한다. 상기 재조합 벡터는 공지된 방법에 따라 작제될 수 있다. 특정 목적하는 벡터는 플라스미드, 파아지미드, 파아지 유도체, 비리 (예를 들어, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스 바이러스, 렌티바이러스 등), 및 코스미드를 포함한다.

[0192] 다양한 발현 벡터/숙주 시스템은 기재된 폴리펩타이드 작제물의 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하고 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 이. 콜라이에서 발현시키기 위한 발현 벡터의 예는 pSKK (문헌 참조: Le Gall et al., J Immunol Methods. (Le Gall et al., J Immunol Methods. (2004) 285(1):111-27) 또는 포유동물 세포에서 발현시키기 위한 pcDNA5 (Invitrogen)이다.

[0193] 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩타이드 작제물은 일부 구현예에서 상기된 바와 같은 단백질을 암호화하는 벡터를 숙주 세포에 도입하고 상기 숙주 세포를 단백질 도메인이 발현되도록 하는 조건하에서 배양함에 제조되고 단리될 수 있고 임의로 추가로 정제될 수 있다.

[0194] **약제학적 조성물**

[0195] 또한 일부 구현예에서 본원에 기재된 항원 결합 단백질, 폴리펩타이드 작제물의 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터 또는 상기 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 성분들의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않고 이것이 투여되는 환자에게 독성이 아닌 임의의 담체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 약제학적 담체의 예는 당업계에 널리 공지되어 있고 포스페이트 완충 식염수 용액, 물, 에멀젼 예를 들어, 오일/물 유제, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 상기 담체는 통상의 방법에 의해 제형화될 수 있고 적합한 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 바람직하게, 조성물은 멸균성이다. 이들 조성물은 또한 방부제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균 및 항진균제를 포함시켜 보장될 수 있다.

[0196] 약제학적 조성물의 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항원 결합 단백질은 나노입자에 캡슐화된다. 일부 구현예에서, 나노입자는 풀러렌, 액정, 리포좀, 퀀텀닷, 초상자성 나노입자, 덴드리머 또는 나노막대이다. 약제학적 조성물의 다른 구현예에서, 항원 결합 단백질은 리포좀에 부착된다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 리포좀의 표면에 접합된다. 일부 경우에, 항원 결합 단백질은 리포좀의 쉘 내에 캡슐화된다. 일부 경우에, 리포좀은 양이온성 리포좀이다.

[0197] 본원에 기재된 폴리펩타이드 작제물은 약제로서 사용하기 위해 고려된다. 투여는 상이한 방법, 예를 들어, 정맥내, 복강내, 피하, 근육내, 국소 또는 피내 투여에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 투여 경로는 치료요법의 종류 및 약제학적 조성물 내 함유된 화합물의 종류에 의존한다. 투여 용법은 담담의 및 다른 임상 인자에 의해 결정될 것이다. 임의의 하나의 환자에 대한 용량은 환자의 크기, 체표면적, 연령, 성별, 투여되는 특정 화합물, 투여 시간 및 경로, 치료요법의 종류, 일반 건강 상태 및 동시에 투여되는 다른 약물에 의존한다. "유효량"은 질환의 과정 및 중증도에 영향을 미쳐 상기 병리의 감소 또는 차도를 유도하기에 충분한 활성 성분의 양을 언급하고 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0198] **치료 방법**

[0199] 본원에서 또한 일부 구현예에서 본원에 기재된 항원 결합 단백질의 투여를 포함하는 이를 필요로 하는 개체의 면역계를 자극하기 위한 방법 및 용도가 제공된다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 항원 결합 단백질의 투여는 표적 항원을 발현하는 세포에 대한 세포 독성을 유도하고/하거나 지속시키시고, 여기서, 표적 항원을 발현하는 세포는 증가된 수준의 프로테아제 활성을 갖는 미세환경에 있다. 일부 구현예에서, 표적 항원을 발현하는 세포는 암 또는 종양 세포, 바이러스 감염된 세포, 세균 감염된 세포, 자가반응성 T 또는 B 세포, 손상된 적혈구 세포, 동맥 플라크 또는 섬유성 조직 세포이다. 일부 경우에, 대상체의 혈액은 프로테아제가 풍부하다.

[0200] 또한 본원에서 이를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 항원 결합 단백질을 투여함을 포함하는 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 방법 및 용도가 제공된다. 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염, 세균 감염, 자가-면역 질환, 이식 거부, 죽상동맥경화증 또는 섬유증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 구현예에서, 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 증식성 질환, 종양 질환, 염증 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편대숙주 질환 또는 숙주대이식편 질환과 관련된 것들을 포함한다. 하나의 구현예에서, 표적 항원과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 암이다. 하나의 경우에, 상기 암은 혈액학적 암이다. 하나의 경우에, 상기 암은 고형 종양 암이다.

[0201] 본원에 사용된 바와 같이, 일부 구현예에서, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료되는"은 치료학적 치료를 언급하고, 여기서, 목적은 목적하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환을 서행시키고 (줄이고) 이롭거나 목적하는 임상 결과를 수득하는 것이다. 본원에 기재된 목적을 위해, 이롭거나 목적하는 임상 결과는 증상의 완화; 병태, 장애 또는 질환 정도의 감소; 병태, 장애 또는 질환 상태의 안정화 (즉, 악화되지 않음); 병태, 장애 또는 질환 진행의 개시의 지연 또는 서행; 병태, 장애 또는 질환 상태의 개선; 및 차도 (부분적이든 또는 총체적이든), 검출가능하거나 검출가능한지의 여부, 또는 병태, 장애 또는 질환의 증진 또는 개선을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의적인 반응을 유발함을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 못한 경우 예상된 생존과 비교하여 생존을 연장시킴을 포함한다. 다른 구현예에서, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "치료된"은 예방학적 대책을 언급하고, 여기서, 상기 목적은 질환 성향이 있는 인간 (예를 들어, 유방암과 같은 질환에 대한 유전학적 마커를 갖는 개체)의 목적하지 않은 생리학적 병태, 장애 또는 질환의 개시를 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키는 것이다.

[0202] 본 발명의 방법에서, 치료요법은 질환 또는 병태와 관련하여 양성 치료학적 반응을 제공하기 위해 사용된다. "양성 치료학적 반응"이란 질환 또는 병태에서의 개선 및/또는 질환 또는 병태와 관련된 증상에서의 개선인 것으로 의도된다. 예를 들어, 양성 치료학적 반응은 질환에서 하기의 개선 중 하나 이상을 언급한다: (1) 신생물 세포 수에서의 감소; (2) 신생물 세포 사멸에서 증가; (3) 신생물 세포 생존의 억제; (5) 종양 성장의 억제 (즉, 어느 정도 서행, 바람직하게 중지); (6) 증가된 환자 생존율; 및 (7) 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상으로부터의 일부 경감.

[0203] 임의의 소정의 질환 또는 병태에서 양성 치료학적 반응은 상기 질환 또는 병태에 특이적인 표준화된 반응 기준에 의해 결정될 수 있다. 종양 반응은 자기 공명 이미지화 (MRI) 스캔, x-방사선 이미지화, 컴퓨터 단층 (CT) 스캔, 골 스캔 이미지화, 내시경, 및 골수 흡인 (BMA) 및 순환계에서 종양 세포의 계수를 포함하는 종양 생검 샘플 채취를 사용하여 종양 형태 (즉, 전체 종양 부하, 종양 크기 등)에서의 변화에 대해 평가할 수 있다.

[0204] 이들 양성 치료학적 반응에 추가로, 치료요법을 받은 대상체는 질환과 관련된 증상에서 이로운 개선 효과를 경험할 수 있다.

[0205] 본 발명에 따른 치료는 사용되는 "치료학적 유효량"의 약물을 포함한다. "치료학적 유효량"은 목적하는 치료학적 결과를 성취하기 위해 필요한 용량 및 기간 동안의 유효량을 언급한다.

[0206] 치료학적 유효량은 질환 상태, 연령, 성별 및 개체의 체중, 및 약물이 개체에서 목적하는 반응을 유발하는 능력에 따라 다양할 수 있다. 치료학적 유효량은 또한 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 치명적 효과가 치료학적으로 이로운 효과 보다 덜한 양이다.

[0207] 종양 치료요법에 대한 "치료학적 유효량"은 또한 질환의 진행을 안정화시키는 능력에 의해 측정될 수 있다. 암을 억제하는 화합물의 능력은 인간 종양에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 평가될 수 있다.

[0208] 대안적으로, 조성물의 상기 성질은 세포 성장을 억제하거나 아폽토시스를 유도하는 화합물의 능력을 당업자에게 공지된 시험관내 검정에 의해 조사함에 의해 평가될 수 있다. 치료학적 유효량의 치료학적 화합물은 종양 크기를 감소시킬 수 있거나 다르게는 대상체에서 증상을 개선시킬 수 있다. 당업자는 대상체의 크기, 대상체의 증상 중증도 및 선택된 투여 조성물 또는 경로와 같은 상기 인자를 기준으로 하는 상기 양을 결정할 수 있다.

[0209] 투여 용법은 최적의 목적하는 반응 (예를 들어, 치료학적 반응)을 제공하기 위해 조정된다. 예를 들어, 단일 볼러스가 투여될 수 있거나, 여러 분할된 용량이 시간 경과에 따라 투여될 수 있거나 용량은 치료학적 상황의 긴급상태에 의해 지적된 바와 비례하여 감소되거나 증가될 수 있다. 비경구 조성물은 투여의 용이함 및 투여 용량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료받는 대상체에 대한 단위 투여로서 적합한 물리적 단위 투여로서 물리적으로 구분된 단위를 언급하고; 각각의 단위는 요구되는 약제학적 담체와 연합하여 목적하는 치료학적 효과를 생성하도록 계산된 예정된 양의 활성 화합물을 함유한다.

[0210] 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 명세서는 (a) 활성 화합물 및 특정 치료학적 효과가 성취될 고유 특징, 및 (b) 개체에서 민감성의 치료를 위해 상기 활성 화합물을 조제하는 기술 분야에 고유한 한계에 의해 지시되고 직접적으로 이에 의존한다.

[0211] 본 발명에 사용되는 이특이적 항체에 대한 효율적 용량 및 투여 용법은 치료될 질환 또는 병태에 의존하고 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0212] 본 발명에 사용되는 치료학적 유효량의 이특이적 항체에 대한 예시적 비제한적인 범위는 약 0.1-100 mg/kg이다.

[0213] 본원에 기재된 방법의 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 작제물은 특정 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 제제와 조합하여 투여된다. 제제는 항체, 소분자 (예를 들어, 화학치료제), 호르몬 (스테로이드, 펩타이드 등), 방사능치료요법 (γ-선, X-선, 및/또는 방사능동위원소의 지시된 전달, 마이크로파, UV 조사 등), 유전자 치료요법 (예를 들어, 안티센스, 레트로바이러스 치료요법 등) 및 다른 면역치료요법을 포함하는 치료요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 작제물은 지사제, 항구토제, 진통제, 오피오이드 및/또는 비스테로이드성 소염제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 작제물은 수술 전, 수술 동안에 또는 수술 후 투여된다.

[0214] 모든 인용된 문헌은 이들의 전문이 본원에 명백하게 참조로 인용된다.

[0215] **실시예**

[0216] **재료 및 방법**

[0217] **폴리펩타이드 작제물을 암호화하는 DNA 발현 작제물의 클로닝:** 프로테아제 절단 부위 도메인을 갖는 항-CD-3 scFv는 **도 53**에 보여지는 바와 같이 구성된 도메인과 함께, 항-CD-3 scFv 도메인 및 반감기 연장 도메인 (예를 들어, HSA 결합 펩타이드 또는 VH 도메인)과 조합된 항원 결합 단백질을 작제하기 위해 사용된다. CHO 세포에서 항원 결합 단백질의 발현을 위해, 모든 단백질 도메인의 암호화 서열은 포유동물 발현 벡터 시스템으로 클로닝한다. 간략하게, 펩타이드 링커 L^1 및 L^2와 함께 CD3 결합 도메인, 반감기 연장 도메인, 및 CD-3 결합 도메인을 암호화하는 유전자 서열은 별도로 합성되고 서브클로닝한다. 이어서 수득한 작제물은 표적 결합 도메인 - L^1 - V_H CD-3 결합 도메인 - L^2 - 프로테아제 절단 도메인 - L^3 - V_Li CD-3 결합 도메인 - L^4 - 표적 결합 도메인 - L^5 - V_L CD-3 결합 도메인 - L^6 - 프로테아제 절단 도메인 - L^7 - V_Hi CD-3 결합 도메인 - L^8 - 반감기 연장 도메인의 순서로 함께 연결하여 최종 작제물을 수득한다. 모든 발현 작제물은 각각 단백질 분비 및 정제를 용이하게 하기 위해 N-말단 신호 펩타이드 및 C-말단 헥사- 또는 데카-히스티딘 (6x-, 또는 10x-His)-태그에 대한 암호화 서열을 함유하도록 디자인한다.

[0218] **안정하게 형질감염된 CHO 세포에서 폴리펩타이드 작제물의 발현:** CHO 세포 발현 시스템 (Flp-In®, Life

Technologies), CHO-K1 차이니즈 햄스터 난소 세포의 유도체 (ATCC, CCL-61) (Kao and Puck, Proc. Natl. Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)가 사용된다. 접착 세포는 제조원 (Life Technologies)에 의해 제공된 표준 세포 배양에 따라 계대배양한다.

[0219] 현탁액 상태에서의 성장에 적응시키기 위해, 세포는 조직 배양 플라스크로부터 탈착시키고 무혈청 배지에 위치시킨다. 현탁액-적응된 세포는 10% DMSO를 갖는 배지에서 냉동보존시킨다.

[0220] 분비된 폴리펩타이드 작제물을 안정하게 발현하는 재조합 CHO 세포주는 현탁액-적응된 세포의 형질감염에 의해 생성시킨다. 항생제 하이그로마이신 B를 사용한 선택 동안에 생존 세포 밀도는 1주에 2회 측정하고 세포를 원심분리하고 0.1 x 10^6 생존 세포/mL의 최대 밀도로 새로운 선택 배지에서 재현탁시킨다. 폴리펩타이드 작제물을 안정적으로 발현하는 세포 풀은 이 시점에서 세포가 진탕 플라스크에서 표준 배양 배지로 이동하는 선택 2-3주 후에 회수한다. 재조합 분비된 단백질의 발현은 단백질 겔 전기영동 또는 유동 세포측정을 수행함에 의해 확인한다. 안정한 세포 풀은 DMSO 함유 배지에서 냉동보존시킨다.

[0221] 폴리펩타이드 작제물은 세포 배양 상등액으로 분비시킴에 의해 안정하게 형질감염된 CHO 세포주의 10일 유가식 배양에서 생산한다. 세포 배양 상등액은 전형적으로 >75%의 배양 생존능에서 10일 후 수거한다. 샘플은 격일로 생산 배양물로부터 수거하고 세포 밀도 및 생존능을 평가한다. 수거 일에, 세포 배양 상등액은 추가로 사용하기 전 원심분리 및 진공 여과에 의해 청명하게 한다.

[0222] 세포 배양 상등액 중 단백질 발현 역가 및 생성물 온전함을 SDS-PAGE에 의해 분석한다.

[0223] **폴리펩타이드 작제물의 정제:** 폴리펩타이드 작제물은 2단계 과정에서 CHO 세포 배양 상등액으로부터 정제한다. 작제물은 제1 단계에서 친화성 크로마토그래피에 적용하고 이어서 제2 단계에서 슈퍼덱스 200 상에서 정제용 크기 배척 크로마토그래피 (SEC)에 적용한다. 샘플은 완충제 교환하고 전형적인 >1 mg/mL로 한외여과함에 의해 농축시킨다. 환원 및 비-환원 조건하에 최종 샘플의 순도 및 균일성 (전형적으로 >90%)은 각각 SDS PAGE에 의해 평가함에 이어서 각각 분석 SEC 뿐만 아니라 항-HSA 또는 항 이디오타입 항체를 사용한 면역블롯팅으로 평가한다. 정제된 단백질은 사용때까지 -80℃에서 분취액으로 저장한다.

[0224] **CD3 결합을 보여주는 샌드위치 ELISA:** 96 웰 EIA 플레이트는 PBS 중에서 1 μg/mL에서 레서스 EGFR::hFC로 코팅시키고 4℃에서 밤새 항온처리한다. 플레이트를 이어서 0.05% Tween-20을 함유하는 PBS로 3회 세척하고 실온에서 1시간 동안 SuperBlock (PBS)으로 차단시킨다. 3회 추가의 세척 후, 연속으로 희석된 프로덴트를 적당한 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 플레이트는 다시 세척하고 비오틴-접합된 시노몰구스 CD3E::hFC는 1 μg/mL의 최종 농도로 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 3회 이상 플레이트를 세척한 후, HRP 접합된 스트렙타비딘을 0.1 μg/mL의 농도로 첨가하고 30분 동안 항온처리한다. 최종적으로, 상기 플레이트는 다시 세척하고 Surmodics 1-성분 TMB 기질과 5분 동안 전개한다. 반응은 Surmodics 650 정지 용액으로 정지시키고, 플레이트는 650 nm에서 판독하였다.

[0225] **CD3 결합을 보여주는 샌드위치 FACS:** 대략 80% 컨플루언시까지 성장한 OvCAR8 세포는 PBS 중 20 nM EDTA로 탈착시켰다. 세포는 이어서 10% FBS를 함유하는 PBS로 차단시키고 96-웰, 환저 세포 배양 플레이트에 2x10^5 세포/웰로 분주하였다. 모든 추가의 단계는 빙상하에서 수행하였다. 플레이트는 5분 동안 800xg에서 원심분리하여 세포를 펠렛화한다. 상등액을 버리고 세포를 연속 희석된 프로덴트에 재현탁시켰다. 빙상에서 1시간 동안 프로덴트를 항온처리한 후, 세포는 1% FBS를 함유하는 PBS로 3회 세척하였다. AF488 표지된 시노몰구스 CD3E::hFC를 이어서 0.5 μg/1x10^6 세포의 농도로 첨가하고 30분 동안 암실에서 빙상에서 항온처리한다. 세포는 또 다른 3회 세척하고 1% FBS 및 0.5 μg/mL 프로피듐 요오드를 함유하는 150 μL PBS에 재현탁시키고 유동 세포측정기 상에서 분석하였다.

[0226] **TDCC 검정:** 루시퍼라제 형질도입된 OvCAR8 세포는 대략 80% 컨플루언시까지 성장시키고 TrypLE 익스프레스로 탈착시켰다. 세포를 원심분리하고 배지에서 1x10^6/mL까지 재현탁시켰다. 정제된 인간 Pan T 세포를 해동시키고, 원심분리하고 배지에 재현탁시켰다. 최종적으로, OvCAR8 세포와 T 세포의 공동배양물을 384-웰 세포 배양 플레이트에 첨가하였다. 연속으로 희석된 프로덴트는 이어서 공동배양물에 첨가하고 48시간 동안 항온처리한다. 최종적으로, 동등한 용적의 SteadyGlo 루시퍼라제 검정 시약을 플레이트에 첨가하고 20분 동안 항온처리하였다. 플레이트를 판독하고 총 발광성을 기록하였다.

[0227] **EK 절단을 위한 SDS-PAGE:** 프로덴트는 2 mM $CaCl_2$을 함유하는 HBS로 완충액 교환하고 2개 농도에서 재조합 엔테

로키나제 (NEB, P8070L)로 절단하였다. 절단 반응은 실온에서 2시간 동안 수행하고 과량의 벤즈아미딘 세파로스로 정지시켰다. 절단 생성물은 4-20% Tris-글라이신 겔 상에서 전개하고 쿠마시 G-250으로 염색시켰다.

[0228] **비정제된 단백질에 대한 SDS-PAGE:** 발현 수준을 결정하기 위해, 일시적으로 형질감염된 Expi293 세포로부터 조건화된 배지는 SDS-PAGE로 평가하였다. 각각의 형질감염으로부터의 10 μL의 상등액은 10-20% Tris-글라이신 겔 상에서 환원 및 비-환원 조건 하에 전개하였다. 겔은 쿠마시 G-250으로 염색시키고 예상된 밴드는 적당한 분자량에서 관찰되었다.

[0229] **정제된 단백질에 대한 SDS-PAGE:** 정제 후, 2 μg의 각각의 프로덴트는 10-20% Tris-글라이신 겔 상에서 비-환원 조건하에 전개하여 순도 및 안정성을 평가하였다. 겔은 쿠마시 G-250으로 염색시키고 예상된 밴드는 적당한 분자량에서 관찰되었다.

[0230] **간접적 ELISA - EGFR 또는 CD3으로의 프로덴트 결합:** 96 웰 EIA 플레이트는 PBS 중에서 1 μg/mL에서 포획 항원-레서스 EGFR::hFC 또는 시노몰구스 CD3E:Flag::hFC로 코팅시키고 4℃에서 밤새 항온처리한다. 플레이트를 이어서 0.05% Tween-20을 함유하는 PBS로 3회 세척하고 실온에서 1시간 동안 SuperBlock (PBS)으로 차단시킨다. 3회 추가의 세척 후, 연속으로 희석된 프로덴트를 적당한 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 플레이트는 다시 세척하고 HRP 접합된 항-6x His 태그 항체를 1 μg/mL의 농도로 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리한다. 최종적으로, 상기 플레이트는 다시 세척하고 Surmodics 1-성분 TMB 기질과 5분 동안 전개한다. 반응은 Surmodics 650 정지 용액으로 정지시키고, 플레이트는 650 nm에서 판독하였다.

[0231] **FACS - OvCAR8 또는 Jurkat으로의 프로덴트 결합:** 비절단된 프로덴트는 FACS를 사용하여 평가하여 OvCAR8 세포 상의 EGFR 결합 및 Jurkat 상에서 CD3 결합을 확인시켜 주었다. 세포는 이어서 10% FBS를 함유하는 PBS로 차단시키고 96-웰, 환저 세포 배양 플레이트에 $2x10^5$ 세포/웰로 분주하였다. 모든 추가의 단계는 빙상하에서 수행하였다. 플레이트는 5분 동안 800xg에서 원심분리하여 세포를 펠렛화한다. 상등액을 버리고 세포를 연속 희석된 프로덴트에 재현탁시켰다. 빙상에서 1시간 동안 프로덴트를 항온처리한 후, 세포는 1% FBS를 함유하는 PBS로 3회 세척하였다. 세포는 0.5 μg/mL의 농도로 FITC 표지된 항-6x His 태그 항체 중에서 재현탁시키고 30분 동안 항온처리한다. 세포는 또 다른 3회 세척하고 1% FBS 및 0.5 μg/mL 프로피듐 요오드를 함유하는 150 μL PBS에 재현탁시키고 유동 세포측정기 상에서 분석하였다.

[0232] **FACS & MSD - EK 형질감염된 세포에 의한 프로덴트의 절단:** EK 형질감염된 OvCAR8 클론에 의한 프로덴트의 절단은 FACS 및 MSD에 의해 평가하였다. 세포는 대략 80% 컨플루언시까지 성장시키고 PBS 중 20 nM EDTA로 탈착시켰다. MSD를 위해, $2x10^4$ 세포는 37℃에서 2시간 동안 96웰 섹터 MSD 플레이트의 각각의 웰에 고정화시켰다. 세포는 이어서 실온에서 1시간 동안 10% FBS를 함유하는 PBS로 차단시켰다. 플레이트는 검정 완충액 (1% FBS를 함유하는 PBS)으로 3회 세척하였다. 연속으로 희석된 절단되지 않은 프로덴트를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 플레이트는 3회 더 세척하고 설포-태그 표지된 시노몰구스 CD3E::Flag::hFC는 1 μg/mL의 최종 농도로 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 플레이트를 추가로 3회 세척하였다. 계면활성제-부재 판독 완충액 T를 첨가하고 총 발광성은 즉시 측정하였다.

[0233] FACS를 위해, 세포는 10% FBS를 함유하는 PBS로 차단시키고 96-웰, 환저 세포 배양 플레이트에 $2x10^5$ 세포/웰로 분주하였다. 모든 추가의 단계는 빙상하에서 수행하였다. 플레이트는 5분 동안 800xg에서 원심분리하여 세포를 펠렛화한다. 상등액을 버리고 세포를 연속 희석된 비절단된 프로덴트에 재현탁시켰다. 빙상에서 1시간 동안 프로덴트를 항온처리한 후, 세포는 1% FBS를 함유하는 PBS로 3회 세척하였다. AF488 표지된 시노몰구스 CD3E::hFC를 이어서 0.5 μg/$1x10^6$ 세포의 농도로 첨가하고 30분 동안 암실에서 빙상에서 항온처리한다. 세포는 또 다른 3회 세척하고 1% FBS 및 0.5 μg/mL 프로피듐 요오드를 함유하는 150 μL PBS에 재현탁시키고 유동 세포측정기 상에서 분석하였다.

[0234] **FACS - EK-발현 OvCar8 세포의 생성:** 세포외 6xHis 태그와 함께 엔테로키나제를 암호화하는 벡터로 형질감염된 세포는 선택하에 성장시켰다. 클론을 집어내고 FACS로 분석하여 EK 발현의 상대적 수준을 결정하였다. 세포는 대략 80% 컨플루언시까지 성장시키고 PBS 중 20 nM EDTA로 탈착시키고 10% FBS 함유 PBS로 차단하였다. 모든 추가의 단계는 빙상하에서 수행하였다. 각각의 클론은 0.5 μg/mL의 농도에서 FITC 표지된 뮤린 IgG1 항-6x His 태그 항체로 2회 염색시켰다. FITC 표지된 뮤린 IgG1 이소형 대조군은 음성 염색으로서 사용하였다. 형질감염되지 않은 OvCAR8 세포는 또한 음성 대조군으로서 항체 둘 다로 염색시켰다. 빙상에서 1시간 항온처리 후, 세포는 3회 세척하고 1% FBS 및 0.5 μg/mL 프로피듐 요오드를 함유하는 150 μL PBS 중에서 재현탁시켰다. 클

론은 유동 세포측정기 상에서 분석하고 EK 발현에 따라 등급화하였다.

[0235] **Octet를 통해 선택된 프로덴트의 결합 친화성:** 친화성 측정을 위한 Octet 검정 구성: 항-인간 IgG 포획 (AHC) 바이오센서--->huEGFR.huFc 또는 hCD3e.flag. hFc--->Prodent.6his. Octet 검정 단계: 기준선 60초, 로딩 120초, 기준선 2 60초, 결합 180초, 해리 300초. AHC 센서 팁 상에 로드 100 nM의 huEGFR.huFc 또는 hCD3e.flag. hFc 단백질. 프로덴트 농도는 100 nM 이었다. 완충액: PBS 완충액 중 0.25% 카제인, 이것은 센서 수화, 샘플 희석, 및 모든 기준선 및 해리 단계를 위해 사용하였다. 30℃에서 온도. 1000 rpm에서 진탕기 속도. 양성 대조군 항-huEGFR mAb (제조원: BD Pharmingen cat 555996) 및 항-hCD3e mAb (제조원: BD Pharmingen cat 551916). 음성 대조군: 마우스 IgG2b, IgG1, 및 Enbrel. Octet RED96 장비는 데이터 생성을 위해 사용하였다.

[0236] 단백질 A 정량 검정 구성: 단백질 A 바이오센서 ---> 프로덴트. Octet 검정 단계: 단백질 A 센서를 120초 동안 샘플에 침지시키고, 3회 재생하고, 모든 샘플에 대해 반복한다. 완충액: PBS 완충액 또는 발현 배지 내 0.25% 카제인, 샘플의 센서 수화 및 희석을 위해 동일한 완충액. 온도 30℃. 진탕기 속도 400 rpm. 표준 곡선 범위 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78 ug/ml의 정제된 프로덴트

[0237] **매트립타제 절단 반응:** 단백질용해 반응을 위해, 매트립타제 ST14의 인간 재조합 촉매 도메인 (R&D, catalog# 3946-SE)인, 26 kDa 단백질을 69 uM Pro8MS 및 81 uM Pro8ML 샘플에 0.3 uM의 최종 농도로 첨가하였다. 반응은 실온에서 24시간 동안 수행하고 과량의 벤즈아미딘 세파로스로 정지시켰다. 샘플은 SDS PAGE (10-20% Tris/글라이신 겔, Invitrogen, 비환원 조건)에 의해 분석하였다. 절단은 >95%로 완전한 것으로 나타났다. Pro8MS 및 Pro8ML의 비처리된 샘플은 처리된 샘플과 동일한 시간 동안 실온에서 유지하였다. 반응은 25 mM 나트륨 시트레이트, 75 mM L-아르기닌, 75 mM 염화나트륨, 4% 슈크로스 완충액 (pH 7.0)을 함유하는 완충액에서 수행한다.

[0238] **프로덴트 SEC 프로필:** 분석적 크기-배제 크로마토그래피는 HPLC 시스템 (Ailient Technologies 1290 Infinity II) 상에서 Yarra 3 um SEC-2000 칼럼 (Phenomenex)을 사용하여 수행하였다. 정제용 크기-배척 크로마토그래피는 31.25 mM 나트륨 시트레이트, 94 mM L-아르기닌, 94 mM NaCl (pH 7.0) 완충액 중에서 AKTA 순수 크로마토그래피 시스템 (GE) 상에서 HiLoad 26/600 Superdex 200 칼럼 (GE)을 사용하여 수행하였다.

[0239] **프로테아제 활성 검정:** 상업용 재조합 또는 정제된 프로테아제 및 인간, 마우스 및 시노몰구스 몽키 혈청의 당백질용해 시스템은 기질로서 형광단 쌍 표지된 펩타이드 (FRET 펩타이드)를 사용하여 측정하였다. Abz-Dnp 표지된 펩타이드의 형광성은 각각 320 및 420 nm의 여기/방출 파장에서 측정하였다. Dabcyl-EDANS 표지된 펩타이드의 형광성은 각각 340 및 490 nm의 여기/방출 파장에서 측정하였다. 펩타이드는 DMSO 중 20 mM 스톡으로부터 프로테아제 특이적 완충액 또는 혈청을 함유하는 반응 웰로 3-120 uM의 최종 농도로 첨가하였다. 첨가된 프로테아제의 농도는 1-10 nM이었다. 형광성은 선형 형광 민감성 범위 내 96-웰 플레이트 판독기를 사용하여 기록하였다.

[0240] **실시예 1: 초기 PRO 플랫폼의 제조 및 특징 분석**

[0241] 본 연구의 목적은 "조건적 활성" T 세포 인게이져를 개발하는 것이고, 여기서, T 세포 활성화 및 세포독성은 종양 미세환경에서 증진된다. 상기 전략: 종양특이적 프로테아제 절단 부위를 등록된 αX/αCD3 분자로 삽입하여 절단 및 종양 결합이 활성 분자를 유도하는 것이다. αX는 1개 또는 바람직하게 2개 종양 항원에 대한 결합 도메인이다. 분자 디자인은 상보적 활성 항-CD3 도메인 (V_H 및 V_L)을 함유하는 한 쌍의 불활성 항-CD3 scFv의 scFv 링커에 위치된 프로테아제 절단 부위를 사용한다. 원칙적으로, 2개 항-종양 결합 도메인의 종양 세포의 표면으로의 결합 후, 2개의 연결된 기능성 항-CD3 결합 도메인은 연합하여 활성 CD3 결합 도메인을 생성하고 종양 세포의 T-세포 매개된 사멸을 개시한다.

[0242] 플랫폼 1 (쌍을 이루지 않은 αCD3 scFvs)

[0243] · **Pro1** - αEGFR G8 sdAb - I2C V_H - His10

[0244] · **Pro2** - I2C V_L - αEGFR D12 sdAb - His10

[0245] · **Pro3** - αEGFR G8 sdAb - I2C scFv (V_H $(GS)_3V_L$) - αEGFR D12 sdAb- His10

[0246] · **Pro4** - αEGFR G8 sdAb - I2C V_H - Flag* - I2C V_L - αEGFR D12 sdAb- His10

[0247] (짧은 scFv 링커는 aCD3 V_H 및 V_L 쌍 형성을 예방한다)

[0248] Flag*는 프로테아제-엔테로키나제 (EK)에 대한 8개 아미노산 절단 부위이다.

[0249] 플랫폼 1의 작제물은 다음과 같이 제조하였다. 프로덴트 1-4를 암호화하는 유전자는 포유동물 발현 벡터에 클로닝하고 플라스미드 DNA를 제조하였다. 단백질은 일시적으로 진탕 플라스크에서 25 mL의 성장 배지에서 HEK293 및 CHO-S 세포주에서 발현시켰다. 각각의 폴리-His 태그된 단백질은 Ni-엑셀 수지를 사용하여 정제하였다. 상기 결과는 **도 1a** 및 **도 1b**에 나타낸다.

[0250] *scFv CD3 결합 도메인의 생성*

[0251] 인간 CD3ε 사슬 정규 서열은 Uniprot 승인번호. P07766이다. 인간 CD3γ 사슬 정규 서열은 Uniprot 승인번호 P09693이다. 인간 CD3δ 사슬 정규 서열은 Uniprot 승인번호 P043234이다. CD3ε, CD3γ 또는 CD3δ에 대한 항체는 친화성 성숙화와 같은 공지된 기술을 통해 생성한다. 뮤린 항-CD3 항체가 출발 물질로서 사용되는 경우, 뮤린 항-CD3 항체의 인간화는 임상 세팅을 위해 요구되고, 여기서, 상기 마우스-특이적 잔기는 본원에 기재된 항원 결합 단백질의 치료를 받은 대상체에서 인간-항-마우스 항원 (HAMA) 반응을 유도할 수 있다. 인간화는 뮤린 항-CD3 항체 기원의 CDR 영역을, 임의로 CDR 및/또는 골격 영역에 대한 다른 변형을 포함하는 적당한 인간 생식선 수용자 골격 상으로 이식시킴에 의해 성취된다. 본원에 제공된 바와 같은 항체 및 항체 단편 잔기 넘버링은 캐벗에 따른다 (Kabat E. A. et al, 1991; Chothia et al, 1987).

[0252] 인간 또는 인간화된 항-CD3 항체는 따라서 폴리펩타이드 작제물의 CD3 결합 도메인에 대한 scFv 서열을 생성하기 위해 사용한다. 인간 또는 인간화된 V_L 및 V_H 도메인을 암호화하는 DNA 서열을 수득하고 작제물에 대한 코돈은 임의로 호모 사피엔스 기원의 세포에서 발현을 위해 최적화된다. 프로테아제 절단 부위는 V_H와 V_L 도메인 사이에 포함된다. V_L 및 V_H 도메인이 scFv에서 나타나는 순서는 다양하고(즉, V_L-V_H, 또는 V_H-V_L 배향), "G4S" 또는 "G_4S" 서브유니트 $(G_4S)_3$의 3개의 카피물은 가변 도메인과 연결하여 scFv 도메인을 생성한다. 항-CD3 scFv 플라스미드 작제물은 임의의 Flag, His 또는 다른 친화성 태그를 가질 수 있고, HEK293 또는 다른 적합한 인간 또는 포유동물 세포주에 전기 천공하고 단백질을 발현하고 정제하였다. 확인 검정은 FACS, 프로테온을 사용한 역학적 분석 및 CD-3 또는 표적-발현 세포의 염색에 의한 결합 분석을 포함한다.

[0253] 발현된 폴리펩타이드는 크기 배제 크로마토그래피에 적용하고 응집체, 아마도 디아바디를 형성하는 것으로 밝혀졌다. **도 2.**

[0254] 상기 실험은 하기의 결과 및 결론을 제공하였다. 4개 poly-His 태그된 프로덴트 단백질 각각의 발현은 HEK293 세포에서 Pro1을 제외하고 관찰되었다. 따라서, 폴리펩타이드는 발현될 수 있다. Ni-엑셀 수지는 발현 매질로부터 폴리펩타이드를 정제하기 위해 사용하였다. 샘플은 이어서 PBS에 대하여 투석하고 폴리펩타이드 농도는 A280에 의해 결정하고 발현 수준은 역-계산하였다. 각각의 정제된 poly-His 태그된 단백질은 SDS-PAGE 겔 상에서 전개하는 경우 예상된 분자량을 가졌다. 분석적 SEC는 투석된 Ni-엑셀 용출 샘플에 대해 수행하였지만 Pro1 및 Pro2는 강한 응집 경향을 보여주었다. Pro3 양성 대조군 단백질과 동등하게 제한된 αCD3 scFv 링커 결합된 CD3ε 단백질을 사용한 ELISA 검정 Pro4에서, 상기 링커 제한은 조건적 활성 T-세포 인게이져를 생성하지 않았다.

[0255] **실시예 2: 제2 생성 PRO 플랫폼의 제조 및 특징 분석**

[0256] 제2 생성 PRO 플랫폼 폴리펩타이드는 V_L 또는 V_H 도메인의 폴리펩타이드 서열을 다양하게 함에 의해 불활성이 되는 (즉 필수적으로 CD3 결합 부재) V_L 또는 V_H 도메인을 갖도록 디자인하였다. 예시적 제2 생성 Pro 폴리펩타이드는 하기에 제시되어 있다.

[0257] 플랫폼 2 (불활성화된 αCD3 scFvs)

[0258] · **Pro5** - αEGFR G8 sdAb - I2C V_H - Flag - I2CV_Li - Flag-

[0259] I2CV_Hi - Flag I2CV_L - αEGFR D12 sdAb - His6

[0260] · **Pro6** - αEGFR G8 sdAb - I2C V_H - Flag - I2 CV_Li - His6

[0261] · **Pro7** - I2CV_Hi - Flag - I2CV_L - αEGFR D12 sdAb - His6

[0262] · **Pro8** - αEGFR G8 sdAb - I2C V_H - Flag - I2CV_L - His6

[0263] Pro 5의 구조는 **도 3**에 나타낸다. Pro5에 대해 절단되지 않은 폴리펩타이드는 EGFR과 잘 결합하고, CD3에 결합하지 않고 T-세포 의존성 세포독성 (TDCC) 검정에서 활성이 아닐 것으로 예측되었다. 절단 후, 활성 항-CD-3 scFv의 절반 2개가 EGFR에 결합함을 통해 암 세포에 테더링될 것으로 예측되었다. 2개의 활성 scFv 도메인은 상호작용하여 TDCC 검정에서 활성을 입증하는 작제물과 활성 CD-3 결합 scFv를 형성한다.

[0264] 이기능성 파트너, Pro 6 및 Pro 7의 구조는 **도 4**에 나타낸다. 본원에 기재된 실험은 모델 프로테아제 절단 부위 (EK 절단 부위)의 항-CD3scFv에서 V_H 또는 V_L의 CDR2로의 삽입이 CD3 결합 및 활성을 폐지시킴을 입증하였다. 절단되지 않은 분자는 EGFR과 결합하고, CD3에 결합하지 않고 TDCC 검정에서 활성이 아닐 것으로 예측되었다. 절단 후, Pro 6 및 Pro 7은 온전한 V_H 및 V_L이 둘 다 EFGR을 통해 암 세포로 테더링되기 때문에 활성 분자를 생성할 것이다.

[0265] 불활성 V_H와 함께 항-CD3e scFv를 생성하기 위해, 하기의 돌연변이를 만들었다: Pro21에서 (N30S, K31G, Y32S, A49G, Y55A, N57S, Y61A, D64A, N97K, N100K, S110A, Y111F); Pro29에서 (Y32S, Y61A, D64A, S110A, Y111F); Pro30에서 (Y32S, Y61A, S110T, Y111F); Pro31에서 (N30S, K31G, Y55A, N57S, Y61E, D64A, F104A, Y108A); Pro32에서 (N30S, K31G, Y32H, Y55A, N57S, N103A, F104N). 돌연변이는 VH의 CDR 영역에 위치시켰다: CDR1에서 - N30S, K31G, Y32S, Y32H; CDR2에서 - A49G, Y55A, N57S, Y61A, D64A, Y55A, N57S, Y61E; CDR3에서 - N97K, N100K, N103A, F104N, F104A, Y108A, S110A, S110T, Y111F. 돌연변이 N30S, K31G, Y32S, Y32H, A49G, Y55A, N57S, Y61A, D64A, Y55A, N57S, Y61E는 인간 생식선 서열에서 잔기의 존재 및 복합체에서 CD3에 결합되는 경우 계면 상의 이들의 잠재적 위치를 기준으로 선택하였다. CDR3 영역에서 돌연변이 N103A, F104N, F104A, Y108A는 잠재적 VH-VL 계면으로부터 떨어져 있는 CDR3의 표면-노출된 부분 상에 있고 CD3e 상호작용과의 잠재적 계면 상에 있는 것으로 선택되었다. 돌연변이 S110A, S110T, Y111F는 잠재적 V_H-V_L 계면을 약하게 불안정화시켜 상기 영역의 약간의 재구조화를 유발하는 것으로 선택되었다.

[0266] 발현시, Pro29-32는 DSF에 의한 측정시 Tm 53-55℃를 갖는 안정한 단백질을 생성하였다. Pro21은 잘 발현하지 않았다.

[0267] 불활성 V_L과 함께 항-CD3e scFv를 생성하기 위해, 하기의 돌연변이는 Pro20에서 만들었다 (N32H, K54S, F55N, L56K, A57H, P58S, G59W, W94G, N96R). 돌연변이는 VL의 CDR 영역에 위치하였다: CDR1에서 - N32H; CDR2에서 - K54S, F55N, L56K, A57H, P58S, G59W; CDR3에서 - W94G, N96R. 돌연변이 N32H, K54S, F55N, L56K, A57H, P58S, G59W는 인간 생식선 서열에서 잔기의 존재 및 복합체에서 CD3의 결합에 불리하게 영향을 주는 계면 상에서 이드의 잠재적 위치를 기준으로 선택하였다. CDR3 영역에서 돌연변이 W94G, N96R은 잠재적 V_H-V_L 계면으로부터 떨어져 있는 CDR3의 표면-노출된 부분 상에 있는 것으로 선택되었다.

[0268] 발현시, Pro20은 안정한 단백질을 생성하였다.

[0269] Pro8은 양성 대조군이다. Pro8을 사용하여 scFv 링커에서 모델 프로테아제 절단 부위 (EK 절단 부위)의 삽입이 scFv 폴딩 및 CD3 결합을 방해하지 않음을 확인하였다. **도 5.** Pro8의 절단되지 않은 분자는 EGFR에 결합하고, CDR에 결합하고 TDCC 검정에서 활성이어야만 한다. 절단 후, Pro8은 EGFR로의 결합을 통해 세포 표면에 결합된 절단된 분자 각각의 절반의 협력적 영향의 부재에 의해 유발된 V_H 및 V_L의 분리 때문에 CD3 결합을 상실해야만 한다.

[0270] 4개 유형의 결합/활성 검정은 폴리펩타이드에 대해 수행하였다. 예시적 검정은 **도 9**에 나타낸다.

[0271] 모델 프로테아제, 엔테로키나제는 활성과 불활성 V_H 및 V_L 도메인 사이의 프로테아제 절단 부위에서 본 발명의 작제물을 절단하기 위해 사용하였다.

[0272] **결과**

[0273] **도 6**은 본 발명의 정제되지 않은 폴리펩타이드 및 다양한 대조군의 SDS-PAGE를 보여준다. PAGE에 의해 나타낸 바와 같이, 폴리펩타이드는 잘 발현된다. Pro 5-8의 크기 배제 크로마토그래피는 응집의 부재를 보여주고 이는 이들 Pro 구조물이 단량체성 종을 형성하는 경향이 있음을 확인한다₩. **도** 7. 폴리펩타이드는 Ni-엑셀 크로마

토그래피에 의해 정제하였고 각각의 폴리펩타이드는 SDS-PAGE 상에 필수적으로 단일 밴드를 제공하였다. **도 8**에서 표는 단백질 발현 및 정제 결과를 나타낸다.

[0274] EGFR-ELISA 검정은 플랫폼 2의 폴리펩타이드가 ELISA 검정에서 EGFR (**도 10a**) 및 세포 상의 EGFR (**도 10b**)에 결합할 수 있음을 입증하였다. 플랫폼 2의 불활성 (즉, 절단되지 않은) 폴리펩타이드는 Jurkat 세포에 대한 CD3-ELISA 및 CD3-FACS에 의해 확인된 바와 같이 CD3에 결합하지 않는다. **도 11a** 및 **도 11b**.

[0275] Pro 6 및 Pro 7은 프로테아제 절단에 의해 활성화되는 것으로 나타났고, 이는 작제물에서 이들의 상응하는 V_H 및 V_L 파트너로부터 Pro6의 불활성 V_Li 및 Pro7의 불활성 V_Hi를 분리한다. 절단되지 않은 분자는 EGFR과 결합하고, CD3에 결합하지 않고 TDCC 검정에서 활성이 아니다. 절단 후, Pro 6 및 Pro 7의 혼합물은 온전한 V_H 및 V_L 이 둘 다 EFGR과의 결합을 통해 암 세포로 테더링되기 때문에 활성 항-CD3 도메인을 생성하였다. **도 12.**

[0276] 엔테로키나제 (EK)는 SDS-PAGE **도 13**에 의해 입증된 바와 같이 Pro5-8을 절단하는 것으로 나타났다. Pro6 및 Pro7은 ELISA에 의해 EK 절단 후 협력적으로 CD3에 결합하는 것으로 나타났다. **도 14**. **도 14b** 및 **도 14c**는 각각 개별 Pro 6 및 PRO 7의 CD3으로의 최소 결합을 보여준다. 반복적으로 검정에 첨가되는 경우, Pro 6 및 Pro 7은 EK 절단 (**도 14d**) 후 활성 CD3 결합 도메인의 형성에 대해 CD3에 협력적으로 결합한다. 시나리오는 도식적으로 **도 14e**에 나타낸다. Pro 6 및 Pro 7은 또한 샌드위치 FACS에 의해 EK 절단 후 CD3에 협력적으로 결합하는 것으로 나타났다. 따라서, **도 15b** 및 **도 15c**는 개별 Pro 작제물이 CD3에 결합하지 않음을 보여주고, 그러나, 이들이 조합되고 EGFR-발현 OvCar8 세포의 표면 상에 활성 CD3 결합 도메인을 형성하는 경우, 이들은 협력적으로 CD3에 결합할 수 있다 (**도 15d**).

[0277] 전장 작제물 Pro5의 CD3 결합은 EK에 의한 단백질용해 절단 후 활성화된다. **도 16.**

[0278] Pro 8은 단일 표적 결합 도메인 (항-EGFR)을 갖는 양성 대조군 모델이다. 따라서, 상기 작제물이 프로테아제 절단 부위에서 절단되는 경우, 활성 CD3 결합 도메인이 형성되지 않기 때문에 CD3에 결합하는 능력을 상실하고: 표적 결합 도메인에 테더링되지 않은 V_L 모이어티는 활성 CD3 결합 도메인을 생성하기 위한 V_H와 V_L 간의 협력적 상호작용을 생성하기에 충분히 효과적인 방식으로 세포에 결합하지 않는다. 절단 전, Pro8은 유일한 EGFR 결합 도메인을 통해 EGFR에 결합하고, 활성 CD3 결합 도메인을 통해 CD3에 결합하고 결과적으로 TDCC 검정에서 활성이다. 절단 후, 절단된 작제물은 scFv 성분 간의 약한 상호작용으로 인해 CD3에 결합하는 능력을 상실한다. **도 17**. 상기 결과는 **도 18a** 및 **도 18b**에 나타낸다.

[0279] Pro6, Pro7 및 Pro8의 TDCC 검정은 **도 19 (a-d)**에 나타낸다. **도 19a** 및 **도 19b**에서, 단독의 Pro6 및 Pro7에 대한 TDCC 검정의 결과를 나타낸다. EK 절단 후 이들 단일 작제물에 의해 유도된 T-세포 매개된 세포독성이 필수적으로 없다. 현저히 대조적으로, **도 19c**에 나타낸 바와 같이 Pro6 및 Pro7이 조합되고 절단된 경우, 유의적인 T-세포 세포독성이 나타난다. 대조적으로, Pro8이 EK에 의해 절단된 경우, 세포독성은 감소된다 (**도 19d**).

[0280] **실시예 3: 다중 표적 결합 도메인에 대한 결합 의존성의 평가**

[0281] 실험은 CD3에 결합하는 작제물 능력에 대한 하나 초과의 표적 결합 도메인의 중요성을 평가하기 위해 디자인하였다. Pro25-27은 EGFR 표적 결합 도메인을 녹색 형광 단백질 (GFT) 결합 도메인으로 대체하여 상기 표적 도메인이 없도록 디자인하였다. **도 20**. 항-GFP 결합 도메인을 사용하기 위한 동기화 부분은 GFP가 OvCar8 세포 표면상에서 발현되지 않는다는 것이었다. 항-GFP-함유 PRO 작제물은 Pro6 및 Pro7과 조합하였고 EK를 사용한 프로테아제 절단에 적용하였다. **도 21c** (Pro6 + Pro26), **도 21d** (Pro6 + Pro27), **도 21e** (도 7 + 25) 및 **도 21f** (Pro9+25)에 나타낸 바와 같이, EK 절단 후 이들 작제물에 의한 CD3의 결합이 필수적으로 없다. 따라서, 각각의 Pro 성분은 절단된 작제물이 결합하고 활성 CD3 결합 도메인을 형성하도록 하기 위해 적어도 하나의 표적 결합 도메인을 포함할 필요가 있다.

[0282] **실시예 4: 대안적 프로테아제 및 절단 부위의 평가**

[0283] 상기 논의된 현상이 EK 및 이의 컨센서스 절단 부위에 유일하게 의존하지 않음을 확인하기 위해, Pro 작제물은 매트립타제를 포함하는 대안적 프로테아제에 대한 프로테아제 절단 부위와 함께 디자인하였다. Pro8 MS 및 Pro8ML은 각각 14개 아미노산 매트립타제 민감성 링커 및 24개 아미노산 매트립타제 민감성 링커를 포함한다. 링커는 작제물의 V_H와 V_L 도메인 사이에 있다. 이전의 예에서 제시된 방법을 사용하여, Pro8, Pro8 MS 및 Pro8 ML 모두가 적절한 링커 특이적 프로테아제를 사용한 절단 전과 후에 동등한 결합 특징을 갖는 것으로 나타났다. 따라서, 절단 전, 작제물 각각은 EGFR에 결합하고, CD3에 결합하고 TDCC 검정에서 활성이다. 절단 후, CD3 결

합 활성 및 TDCC 검정에서 활성은 약한 scFv 상호작용으로 인해 상실된다. 상기 실험 결과는 샌드위치 ELISA 검정의 결과를 보여주는 **도 23**, FACS 검정의 결과를 보여주는 **도 24**에 제시된다.

[0284] 상기 논의된 결과는 본 발명의 작제물이 진핵 세포 플랫폼에서 잘 발현됨을 입증한다. 예시적 프로테아제 (예를 들어, EK) 절단 부위 (Flag)의 α-CD3 scFv (V_H 또는 V_L)의 CDR (예를 들어, CDR2)로의 삽입은 α-CD3 scFv를 효율적으로 불활성화시킨다. 프로테아제 절단 부위에서 절단은 기능성 CD3 결합 부위의 형성을 유발한다. 예시적 Pro 쌍 (Pro6 및 Pro7)에서, CD3 결합 부위는 단지 Pro6 및 Pro7이 근접해 있는 경우에만 형성된다. 이들 결과는 표적 항원-코팅된 ELISA 플레이트 및 표적 항언을 발현하는 암 세포를 사용하여 획득되었다 (ELISA, FACS, 및 TDCC 데이터를 기준으로).

[0285] **실시예 5: Pro 배향의 결합으로의 관련성의 조사**

[0286] Pro의 배향 (N-에서 C-말단으로의 순서)은 Pro가 결합하는 능력과 밀접한 관련이 있는지는 추가의 Pro 모티프를 사용하여 조사하였다 (**도 25**). 상기 도면에서, Pro10은 Pro6의 반전된 유사체이고, Pro9는 Pro7의 반전된 유사체이다. Pro8, Pro11 및 Pro15 (OKT3)는 완전히 활성 α-CD3 scFv이다. 도 25는 EGFR에 결합하지만 CD3에 결합하지 않는 불완전한 Pro6, Pro7, Pro9, Pro10, Pro12 및 Pro14의 조합을 보여주는 표이다. 불완전한 CD3 쌍의 CD3 결합의 부재는 샌드위치 ELISA에 의해 입증되었다 (**도 26**).

[0287] Pro6 및 Pro9가 조합되고 프로테아제 절단에 적용되는 경우, 이들은 기능성 CD3 결합 도메인을 형성한다 (**도 27**). Pro6 + Pro9는 Pro6 + Pro7과 비교하여 동등한 결합 특징을 보여준다(**도 28, 29**).

[0288] Pro 작제물의 결합 및 활성에서 단일특이적 대 이원 표적화 도메인의 관련성이 또한 조사되었다. Pro9 및 Pro14는 각각 동일한 EGFR 결합 도메인과 함께 조합하고 절단하였다 (**도 30**). **도 31a**는 절단되지 않고 EK 절단된 Pro9 + Pro 14에 대한 FACS 데이터를 보여주고, **도 31b**는 Pro6 + Pro7에 대해 유사한 데이터를 보여준다.

[0289] 각각의 Pro가 상이한 EGFR 결합 도메인을 갖는 Pro 작제물 쌍을 또한 제조하고 시험하였다. **도 32a**는 EGFR 및 CD3 결합 도메인과의 Pro 쌍을 착수하는 표를 제공한다. 상기 쌍의 구성원이 상이한 EGFR 결합 도메인을 나타내는 Pro 쌍의 제1 세트를 또한 제조하고 절단하였다. 상기 쌍의 구성원은 상이한 결합 도메인을 통한 동일한 EGFR 분자 ("시스" 결합)로의 결합 및 상이한 결합 도메인을 통한 상이한 EGFR 분자 ("트랜스" 결합)로의 결합을 진행하는 것으로 추정된다 (**도 32b**). Pro 작제물의 제2 세트를 어셈블리하였고 쌍의 각각의 구성원에 대해 동일한 EGFR 결합 도메인을 나타낸다. 상기 시나리오에서, 쌍의 구성원은 EGFR 부위 상의 표적 결합 부위가 쌍의 하나의 구성원의 EGFR 결합 도메인에 의해 커플링되어 있기 때문에 상이한 EGFR 분자에 결합해야만 한다 ("트랜스"결합). **도 32c**. 이들 쌍에 대한 샌드위치 ELISA는 Pro6 + Pro7 (**도 33a**), Pro9 + Pro10 (**도 33b**), Pro12 + Pro14 (**도 33c**), Pro7 + Pro10 (**도 33d**) 및 Pro6 + Pro9 (**도 33e**)에 대한 시스 + 트랜스 결합 둘 다를 입증하였다. 대조적으로, 트랜스만으로의 결합은 Pro6 + Pro12 (**도 34a**), Pro7 + Pro14 (**도 34b**), Pro9 +Pro14 (**도 34 c**) 및 Pro10 + Pro12 (**도 34d**)에 대해 입증되었다. 흥미롭게도, Pro 쌍 결합 시스 + 트랜스 및 저들 결합 트랜만의 절단 후 활성은 유사하다. TDCC 검정의 결과는 **도 35**에 나타낸다. **도 35a** (시스 + 트랜스), **도 35b** (트랜스만). **도 36**에 나타낸 바와 같이, 양성 대조군 Pro 작제물은 EK 절단 후 활성을 상실하는데 능히 이는 이들이 CD3 결합 도메인의 2개의 성분이 근접하기 위해 기능성 EGFR 결합 부위를 갖는 쌍의 각각의 구성원 없이는 기능성 CD3 결합 부위를 형성할 수 없기 때문이다.

[0290] **실시예 6: 프로테아제 발현 세포에 의한 절단**

[0291] 상기 실시예에서, EK를 발현하는 벡터는 루시퍼라제 + OVCAR8 세포로 형질감염시키고, 단백질을 안정하게 발현하는 클론을 선택하였다. 100개 클론을 선택하고 양성은 FACS (α-His6-FITC)에 의해 확인하였다. 고, 중 및 저 발현 세포에 상응하는 세포 샘플은 구제하였다. 이들 세포 샘플은 샌드위치 FACS, 샌드위치 MSD 및 TDCC를 사용하여 본 발명의 선택된 폴리펩타이드 작제물에 대해 시험하였다.

[0292] **도 37**은 OvCar8-lux 세포에서 EK-His6의 안정한 발현을 입증한다. 고, 중 및 저 발현 콜로니를 동정하였다. **도 38**. 본 발명의 불활성화된 Pro 작제물은 Pro 작제물에 대해 용량 의존적 활성화를 발휘하는 것으로 나타난 세포와 접촉시켰다 (**도 39**). MSD (**도 39a**)로부터 및 FACS (**도 39b**)로부터의 결과는 상응한다. EK 발현의 FACS 등급화는 Pro 절단을 예측한다.

[0293] EK 과발현 OvCAR8 세포를 사용한 TDCC는 절단되지 않은 Pro 작제물의 존재하에 T-세포 세포독성을 활성화시키는 것으로 나타났다. **도 40**. EK를 과발현하지 않는 야생형 OVCAR8 세포는 Pro 작제물을 인지할만하게 활성화시키지 않았고 절단되지 않은 단백질을 사용하여 최소 T-세포 세포독성을 산출하였다 (**도 40a**). 대조적으로, EK를

과발현하는 OvCAR8 세포는 절단되지 않은 단백질을 사용하여 T-세포 매개된 세포독성을 나타냈다 (**도 40b**)

[0294] **실시예 7: α-CD3 V_H 및 V_L의 불활성화**

[0295] **도 41**은 α-CD3 scFv의 상동성 모델을 보여준다. 모 V_H 폴리펩타이드의 서열 및 가장 상동성의 생식선 서열로의 이의 일반 정렬은 **도 42a**에 나타낸다. CD3으로 결합하는 쪽으로 상기 폴리펩타이드를 불활성화시키도록 디자인된 예시적 변이체는 **도 42b**에 제시된다. 유사하게, **도 43**은 CD3의 모 VL 폴리펩타이드의 서열 및 가장 상동성의 생식선 서열에 대한 이의 일반적 정렬을 제시하고 이의 CD3으로의 결합과 관련하여 폴리펩타이드가 불활성이 되도록 디자인된 예시적 변이체 서열을 제공한다.

[0296] **도 44a**는 EGFR 결합 도메인, V_L 및 V_H 도메인 (이중 하나는 불활성화된다 (즉, V_Li, V_Hi), 반감기 연장 도메인 (α-HAS) 및 V_H와 V_L 도메인 사이의 프로테아제 절단 가능한 Flag 부위를 포함하는 본 발명의 특정 폴리펩타이드 Pro 작제물의 도식적 다이아그램을 제공한다. **도 44b**는 이들 예시적 Pro 종의 결합 활성을 제시하는 표이다. Pro 22는 불활성화 V_H 또는 V_L 도메인을 갖는 양성 대조군이다. 이러한 Pro는 활성화 전 EGFR 및 CD3 둘 다에 결합한다. 표에 제시한 바와 같이, 다른 Pro 종의 어떠한 것도 프로테아제 활성화 전 CD3에 결합하지 않는다.

[0297] **도 45**는 Pro23 (**도 45a**) 및 Pro24 (**도 45b**)의 도식적 다이아그램을 보여주고, 이의 각각은 하나 초과의 Flag EK 절단 부위를 포함한다. Pro23은 또한 트롬빈 절단 부위를 포함하고 이는 이것이 혈장에서 절단에 민감할 수 있도록 한다. Pro23의 각각의 "아암"은 프로테아제 절단가능한 Flag 부위에 의해 분리된 활성 및 불활성 CD3 결합 도메인을 포함한다. 각각의 "아암"은 또한 반감기 연장 도메인, 예를 들어, α-HSA를 포함한다. Pro24로부터 자명한 바와 같이, 트롬빈 절단가능한 부위는 또 다른 절단가능한 부위, 예를 들어, EK 절단 가능한 부위로 대체될 수 있다. **도 46**은 Pro23 및 Pro24의 프로테아제 절단에 대한 SDS-PAGE 데이터를 제공한다. Pro23 및 Pro24의 활성에 대한 데이터는 **도 47**에 제공된다. **도 47a**는 Pro23의 TDCC 활성이 EK 절단에 의해 활성화되지만 트롬빈에 의해 활성화되지 않음을 보여주고, 이는 이의 불활성 파트너로부터 활성 CD3 결합 도메인의 분리가 폴리펩타이드 결합 CD3에 대한 조건임을 확인시켜준다. 유사하게, Pro24는 EK 절단에 의해 활성화된다 (**도 47b**).

[0298] **실시예 8: EK 이외의 다른 프로테아제를 사용한 절단에 의한 활성화**

[0299] Pro 폴리펩타이드와 함께 관찰된 절단/결합 현상은 EK 절단으로 제한되지 않음을 확인하기 위해, 비-EK 프로테아제 절단 부위를 갖는 추가의 Pro 종을 디자인하고 시험하였다. 시험 화합물은 프로테아제 절단 부위에서 폴리펩타이드의 절단에 대한 신호를 생성하는 형광성 에너지 전달 쌍을 포함하도록 가공하였다. **도 48-52**는 본 연구로부터의 데이터를 보여준다. 프로테아제 MMP9는 종양 세포에서 과발현되는 것으로 공지되어 있다. 펩타이드는 MMP9 절단 부위를 포함하도록 가공하였다. 펩타이드 GPSGPAGLKGAPG 및 GPPGPAGMKGLPG는 혈청에서 안정하고 재조합 MMP9에 의해 절단되고, 재조합 매트립타제 ST14, TACE (ADAM17) 정제된 카텝신 B 및 D에 의해 절단되지 않는다 (**도 48**).

[0300] 프로테아제 메프린에 대해 절단 부위를 포함하는 추가의 펩타이드를 또한 디자인하고 시험하였다. **도 49**. 펩타이드 GYVADAPK 및 KKLADEPE는 혈청에서 안정하고 재조합 Mep1A 및 Mep1B에 의해 절단되고, 재조합 MMP9, TACE (ADAM17), 카텝신 B에 의해 절단되지 않는다. 펩타이드 GGSRPAHLRDSGK는 인간 혈청에서 안정하고 또한 마우스 및 시노 혈청에서는 적게 안정하고, 재조합 Mep1A에 의해 절단되고, 재조합 MMP9에 의해 부분적으로 절단되지만 ADAM17, 카텝신 B, 매트립타제 ST14에 의해 절단되지 않는다.

[0301] 매트립타제 절단에 민감한 펩타이드를 또한 디자인하고 시험하였다. **도 50**에 나타낸 바와 같이, 펩타이드의 어떠한 것도 혈청에서 안정하지 않다. 펩타이드 SFTQARVVGG 및 LSGRSDNH은 재조합 매트립타제 ST14에 의해 절단되지만 MMP9, TACE (ADAM17), 카텝신 B에 의해 절단되지 않는다.

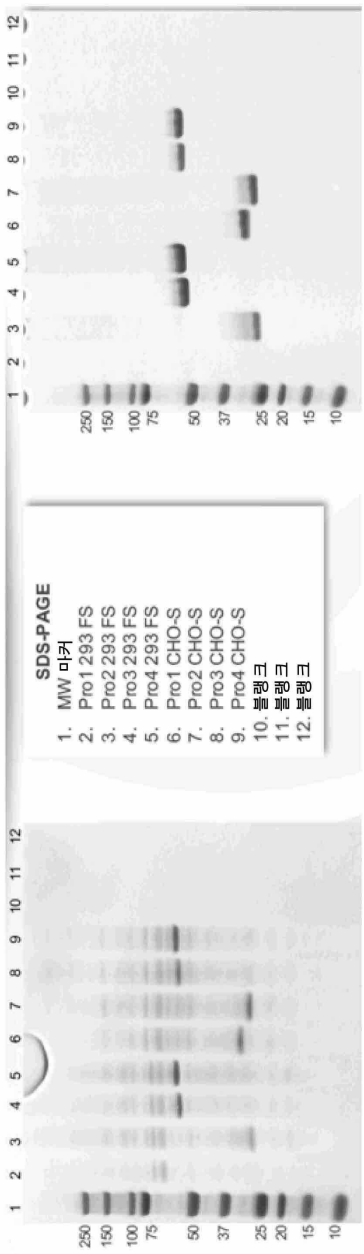
[0302] 혈액 프로테아제 (트롬빈, 호중구 엘라스타제 및 퓨린)에 의한 절단에 민감한 폴리펩타이드를 디자인하고 시험하였다(**도 51**). 트롬빈-1 펩타이드 기질은 트롬빈 (인간 혈장으로부터 정제된)에 의해 매우 효과적으로 (저 K_m 및 고 V_{max}) 절단된다. 엘라스타제-1 펩타이드 기질은 재조합 호중구 엘라스타제에 의해 매우 효과적으로 절단된다. **도 52**는 혈청에서 혈액 프로테아제 펩타이드 기질의 절단을 위한 데이터를 보여준다. 펩타이드 트롬빈-1, 트롬빈-2, 및 퓨린-2의 절단은 인간 혈청에서 가장 효율적이다. 호중구 엘라스타제 기질의 절단은 혈청 내 활성 프로테아제를 운반하는 호중구의 부재로 인해 관찰되지 않았다.

[0303] 본 발명의 예시적 구현예는 본원에 나타냈고 기재되었지만, 상기 구현예는 단지 예시를 위해 제공되었음이 당업

자에게 자명하다. 많은 변형. 변화 및 치환이 본 발명으로부터 벗어나는 것 없이 당업자에게 고려된다. 본원에 기재된 발명의 구현예에 대한 대안이 본 발명을 수행하는데 사용될 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 하기의 청구항은 본 발명의 범위를 한정하고 이들 청구항의 범위 및 이들의 등가 범위내 방법 및 구조는 이에 의해 보호된다.

도면

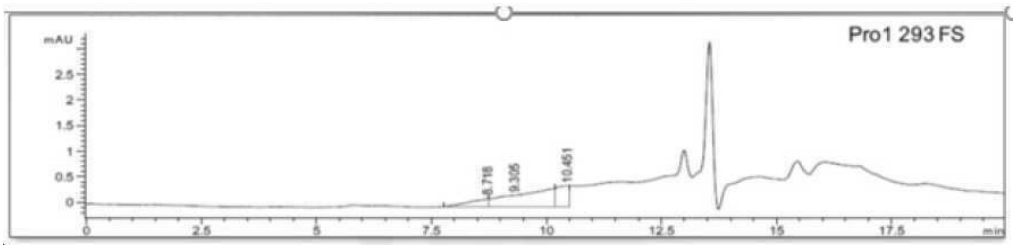
도면1a



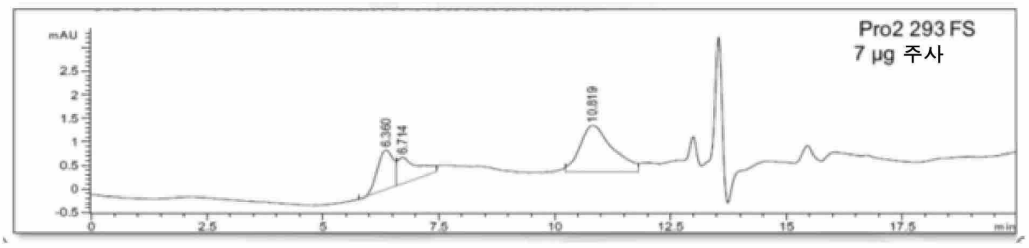
도면1b

로트 번호	샘플 기제	흡광 계수	농도 (mg/mL)	용적 (mL)	총 (mg)	수거 용적 (mL)	역-계산된 역가 (mg/L)
BP-016-016-1	Pro1 293 FS	2.28	0.00	5	0.00	24.4	00.0
BP-016-016-2	Pro2 293 FS	2.09	0.33	5	1.67	23.	72.4
BP-016-016-3	Pro3 293 FS	2.21	0.39	5	1.93	23.9	80.8
BP-016-016-4	Pro4 293 FS	2.23	0.42	5	2.12	22.7	93.4
BP-016-016-5	Pro1 CHO-S	2.28	0.32	5	1.62	21.	77.3
BP-016-016-6	Pro2 CHO-S	2.09	0.39	5	1.93	20.8	92.9
BP-016-016-7	Pro3 CHO-S	2.21	0.31	5	1.55	20.8	74.4
BP-016-016-8	Pro4 CHO-S	2.23	0.39	5	1.97	20.6	95.6

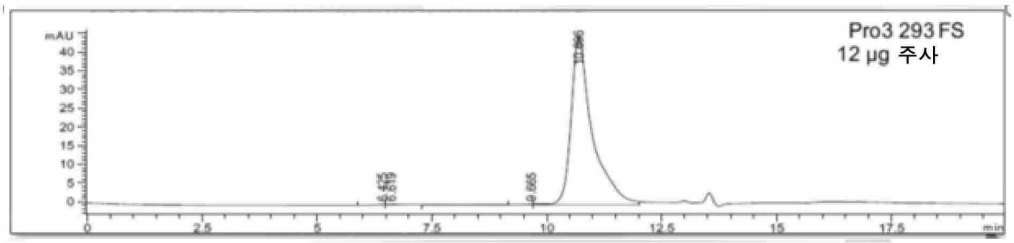
도면2a



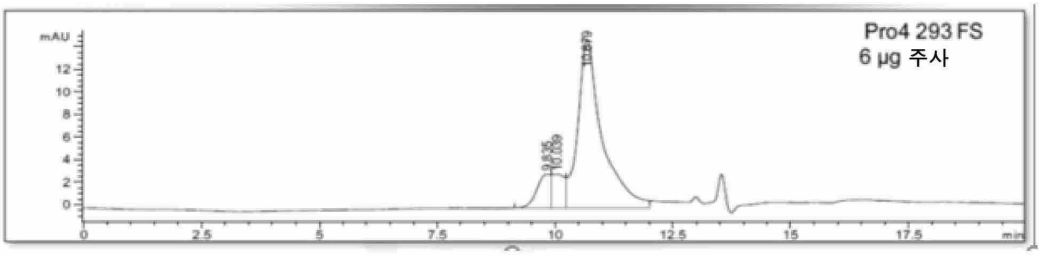
도면2b



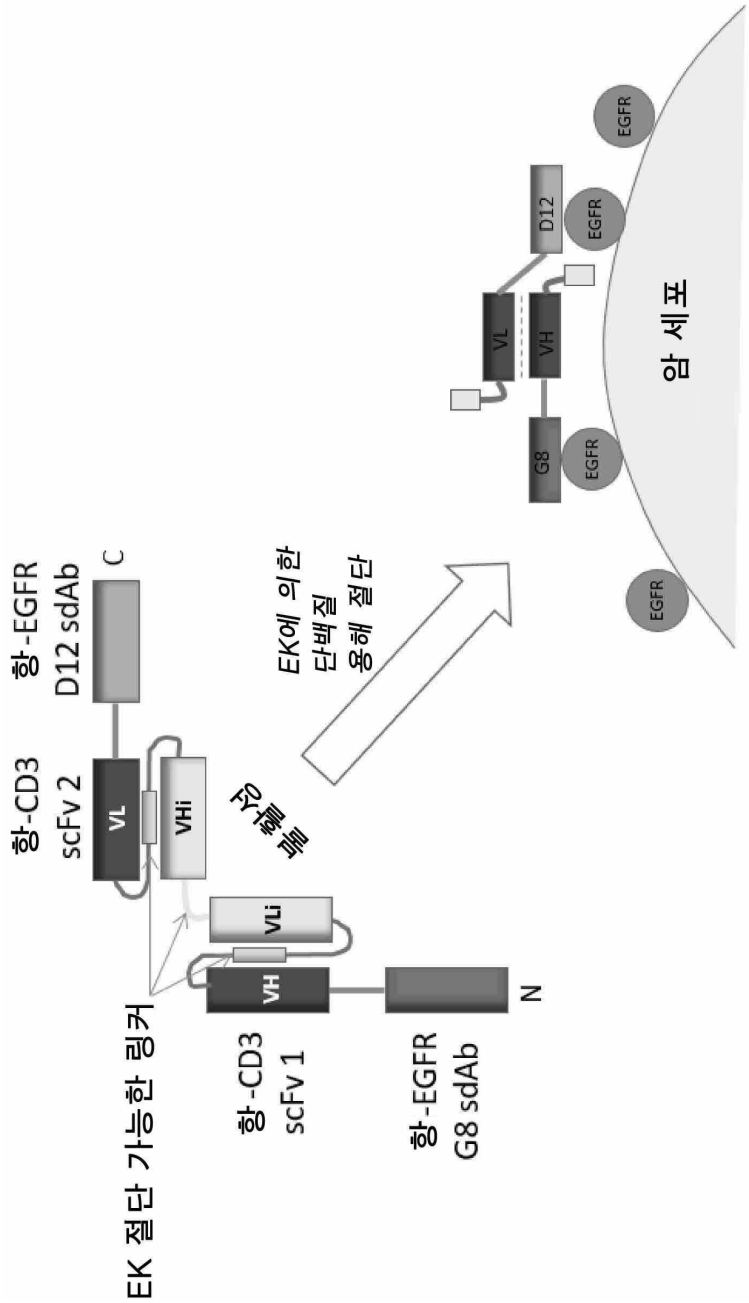
도면2c



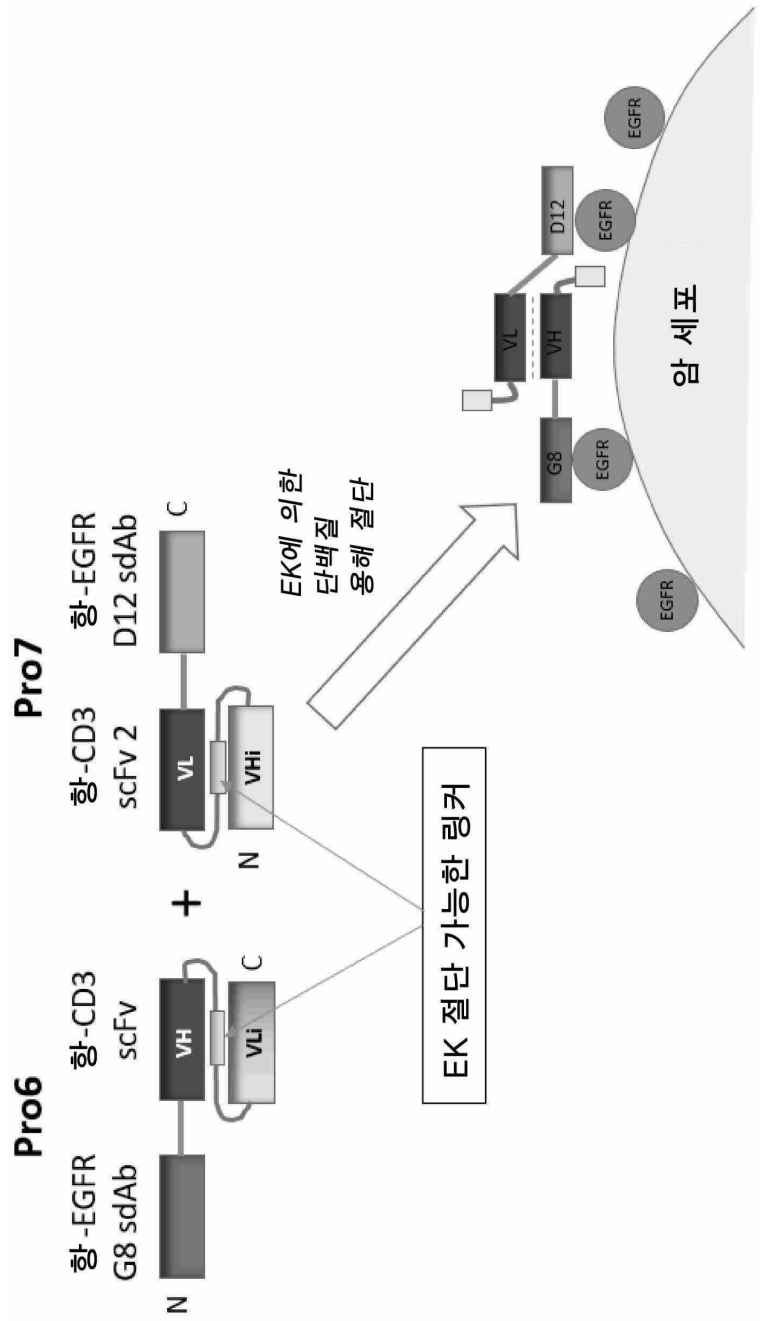
도면2d



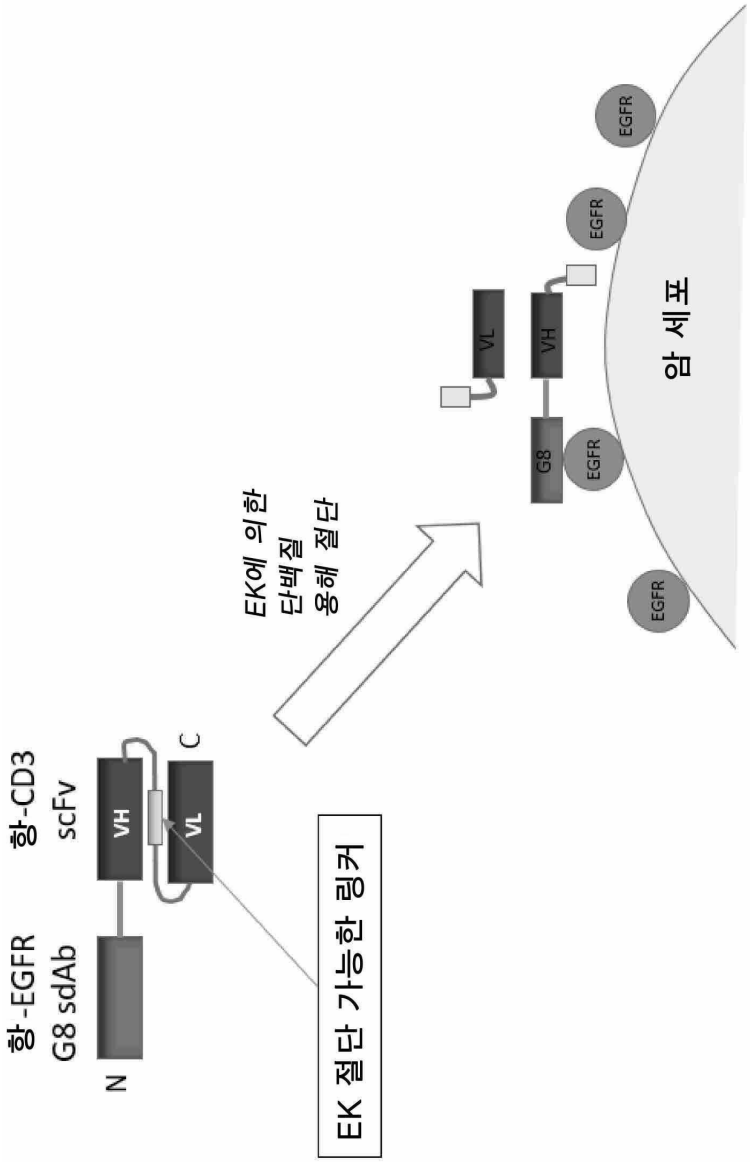
도면3


항-EGFR
D12 sdAb
C
항-CD3
scFv 2
VL
VHi
EK 절단 가능한 링커
VLi
VH
항-CD3
scFv 1
항-EGFR
G8 sdAb
N
EK에 의한
단백질
융해 절단
EGFR
D12
VL
VH
G8
암 세포

도면4

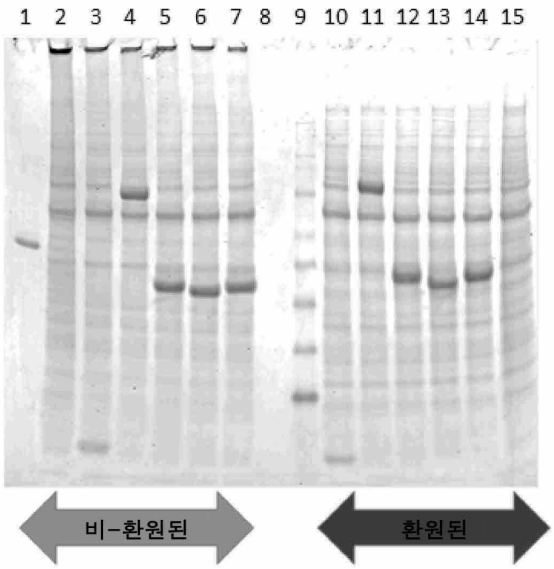

Pro6
항-EGFR
G8 sdAb
항-CD3
scFv
VH
VLi
C
N
+
Pro7
항-CD3
scFv 2
VL
VHi
항-EGFR
D12 sdAb
C
N
EK 절단 가능한 링커
EK에 의한
단백질
용해 절단
암 세포
EGFR
EGFR
EGFR
G8
VH
VL
D12

도면5


항-EGFR
G8 sdAb
항-CD3
scFv
VH
VL
N
C
EK 절단 가능한 링커
EK에 의한
단백질
용해 절단
암 세포
EGFR
EGFR
EGFR
G8
VH
VL

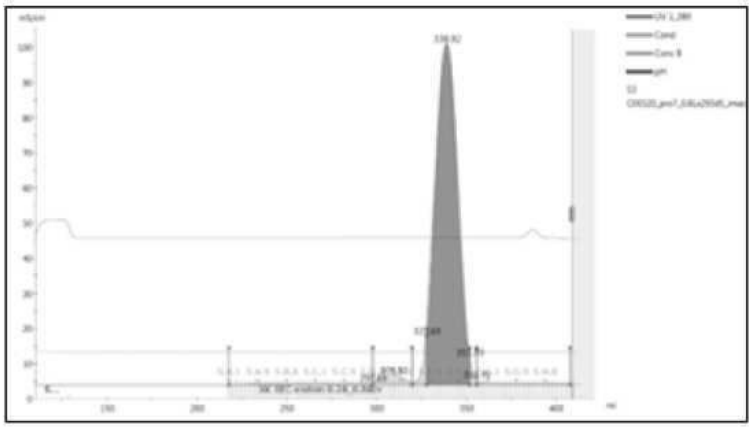
도면6

정제되지 않은 프로덴트의 SDS-PAGE



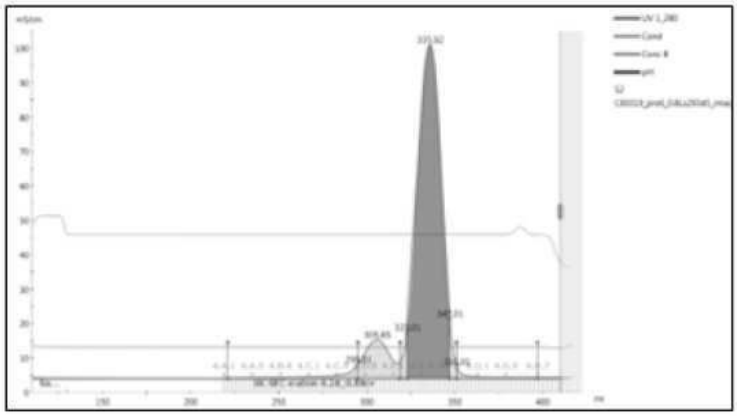
레인 1: 200ng 대조군 G8 트리덴트
레인 2: 모의 형질감염
레인 3: CD3
레인 4: Pro5
레인 5: Pro6
레인 6: Pro7
레인 7: Pro8
레인 8: 블랭크
레인 9: MW 래더
레인 10: C311
레인 11: Pro5
레인 12: Pro6
레인 13: Pro7
레인 14: Pro8
레인 15: 모의 형질감염

도면7a



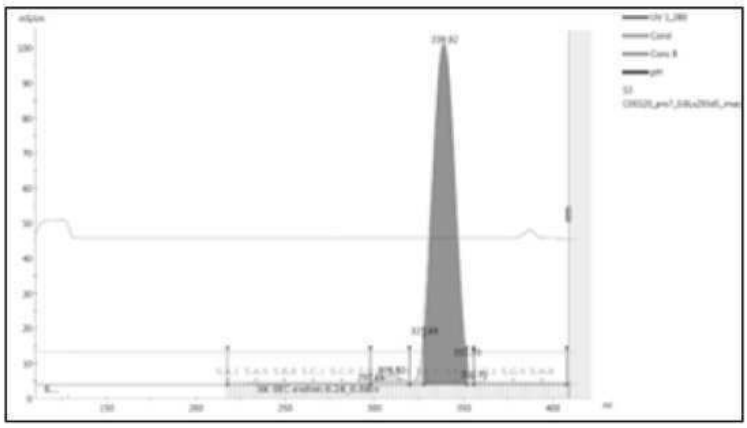
Pro 7
I2Ci:D12(sdAb)::His6

도면7b



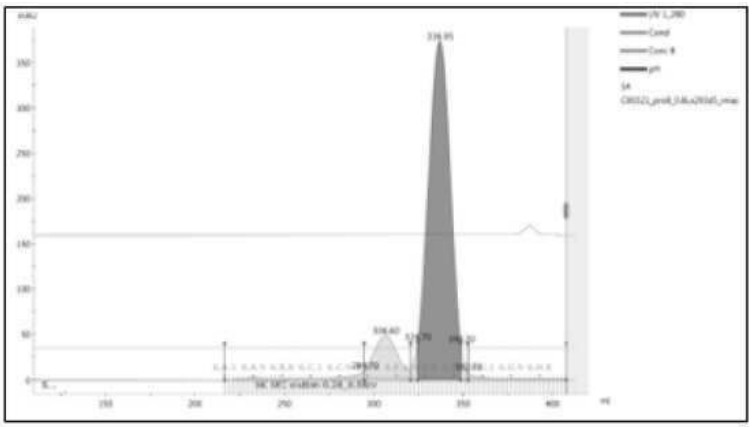
Pro 6
G8(sdAb):I2Ci::His6

도면7c



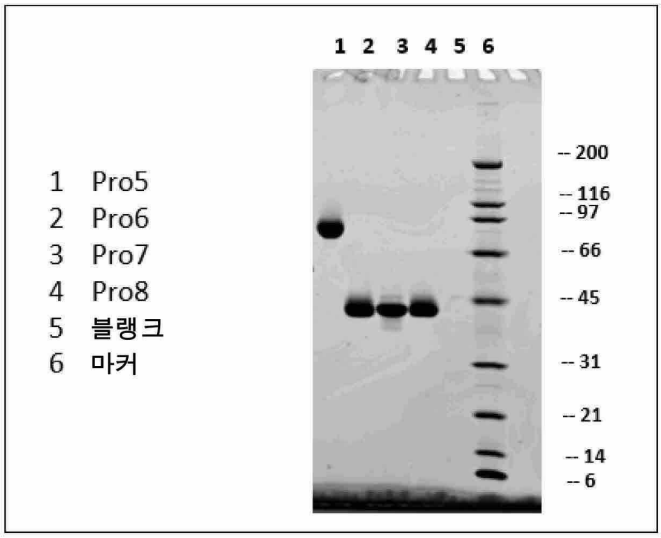
Pro 7
I2Ci:D12(sdAb)::His6

도면7d



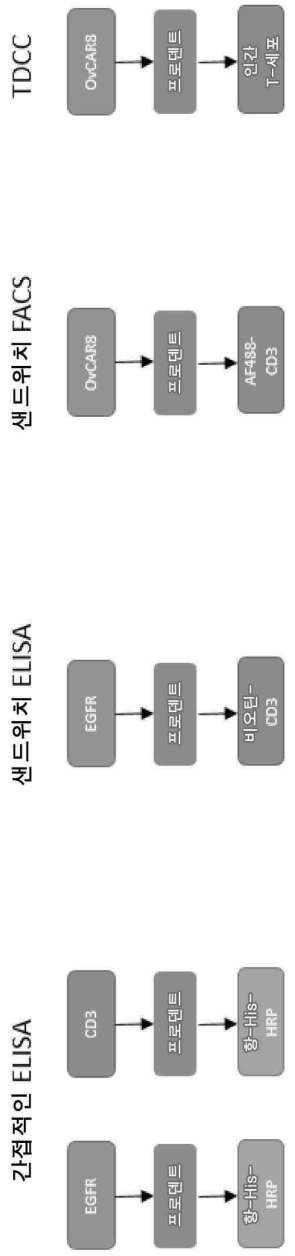
Pro 8
G8(sdAb):I2Cflag::His6

도면8

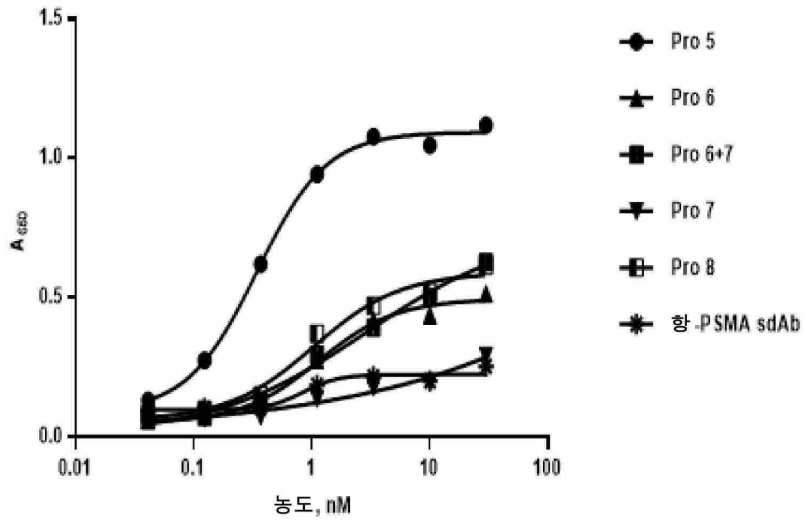


단백질	MW	로트 mg/ml	로트 mg	로트 mls	로트 수율 mg / L	Expr 일수	CM L
프로덴트 5 G8(sdAb):I2Ci x2:D12(sdAb)::His6	83889	0.473	14.7	31	18.3	5	0.8
프로덴트 6 G8(sdAb):I2Ci::His6	42471	0.205	6.4	31	8.0	5	0.8
프로덴트 7 I2Ci:D12(sdAb)::His6	41686	0.983	30.5	31	38.1	5	0.8
프로덴트 8 G8(sdAb):I2CFlag::His6	42191	0.348	10.8	31	13.5	5	0.8

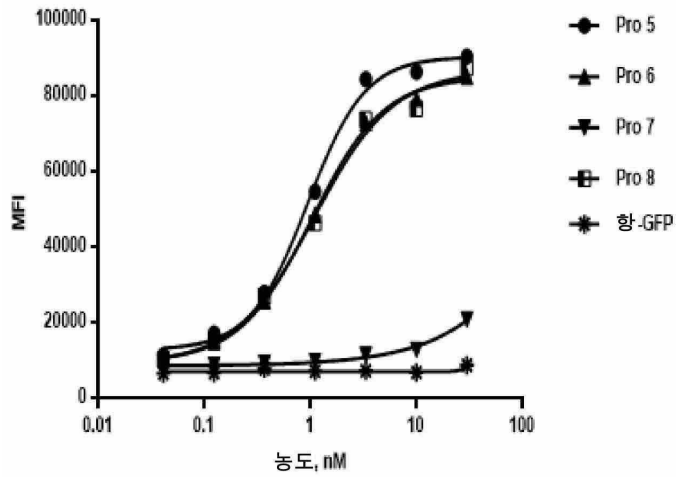
도면9


간접적인 ELISA
EGFR
프로덴트
항-His-HRP
CD3
프로덴트
항-His-HRP
샌드위치 ELISA
EGFR
프로덴트
비오틴-CD3
샌드위치 FACS
OvCAR8
프로덴트
AF488-CD3
TDCC
OvCAR8
프로덴트
인간 T-세포

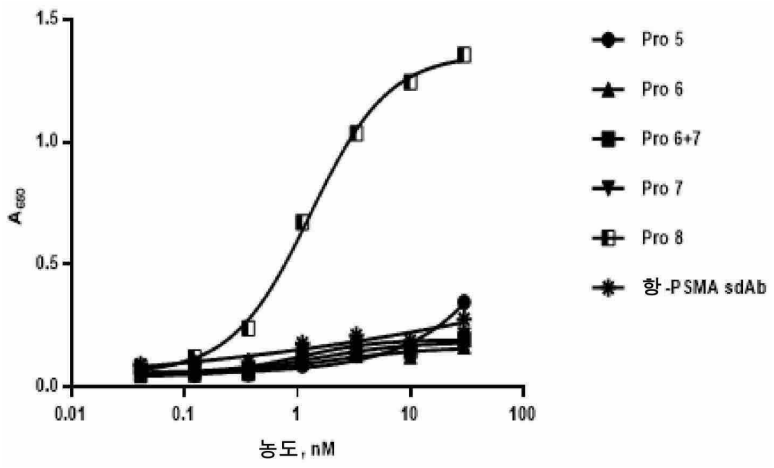
도면10a



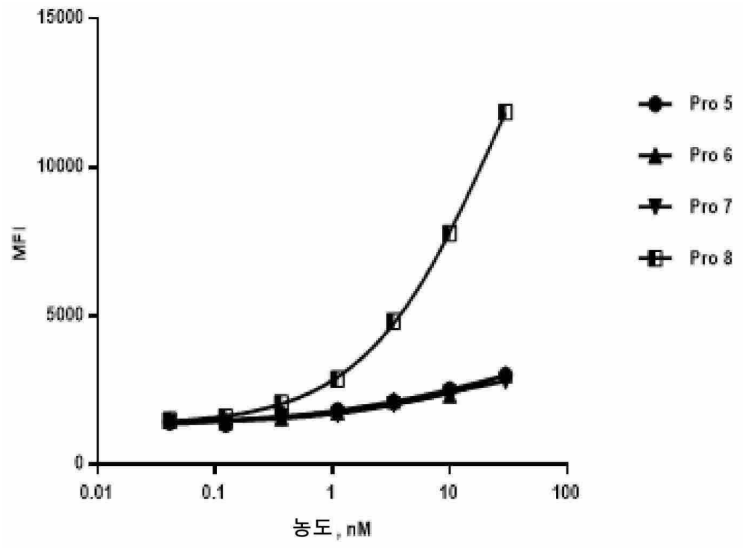
도면10b



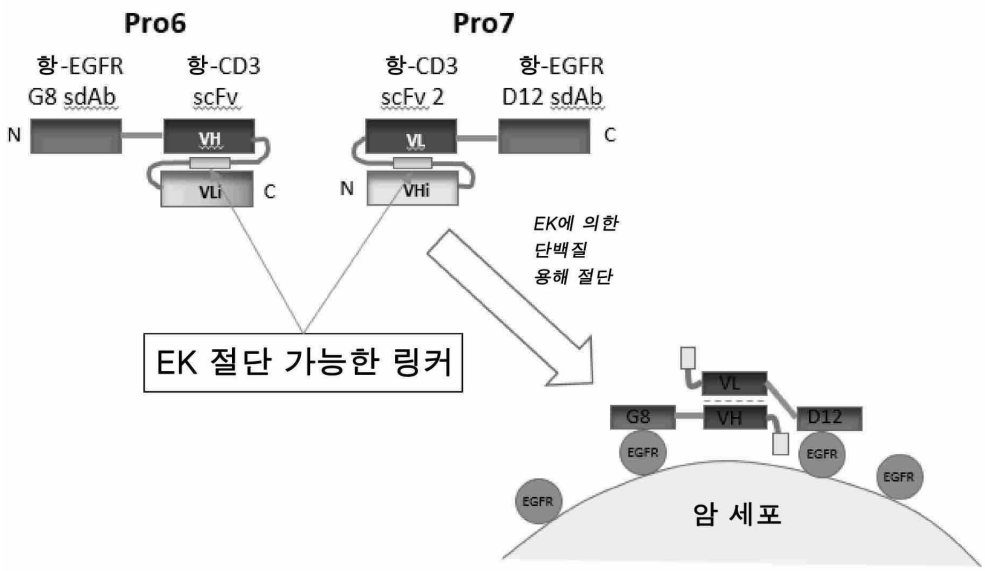
도면11a



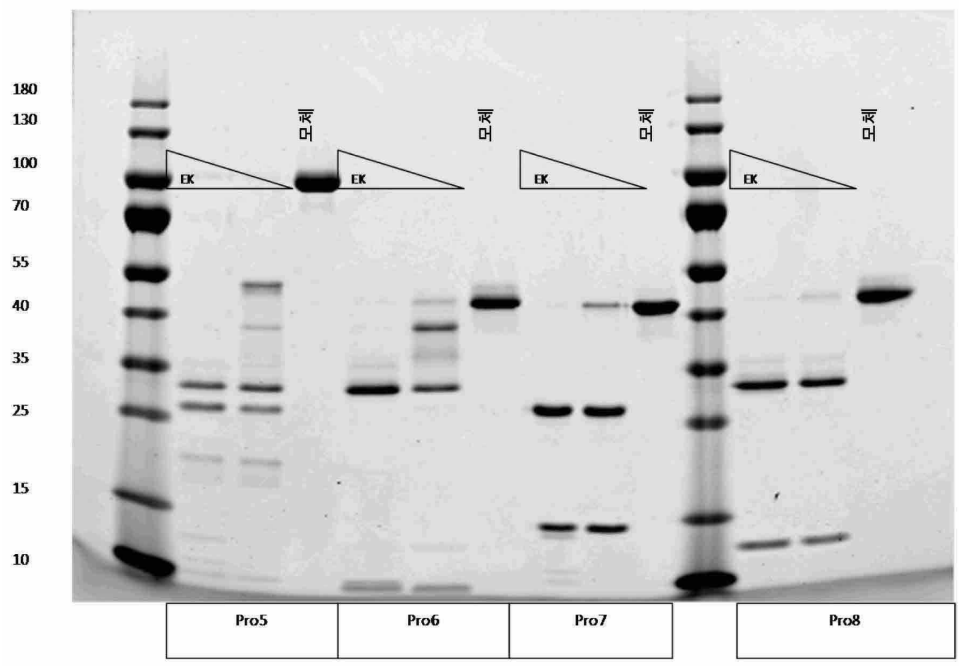
도면11b


15000
10000
5000
0
MFI
0.01
0.1
1
10
100
농도, nM
Pro 5
Pro 6
Pro 7
Pro 8

도면12


Pro6
Pro7
항-EGFR
G8 sdAb
항-CD3
scFv
항-CD3
scFv 2
항-EGFR
D12 sdAb
N
VH
VLi
C
N
VL
VHi
C
EK에 의한
단백질
용해 절단
EK 절단 가능한 링커
VL
G8
VH
D12
EGFR
EGFR
EGFR
EGFR
암 세포

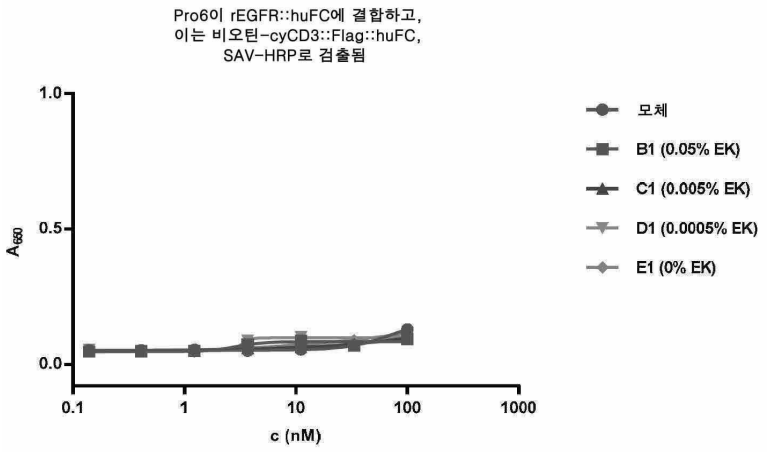
도면13



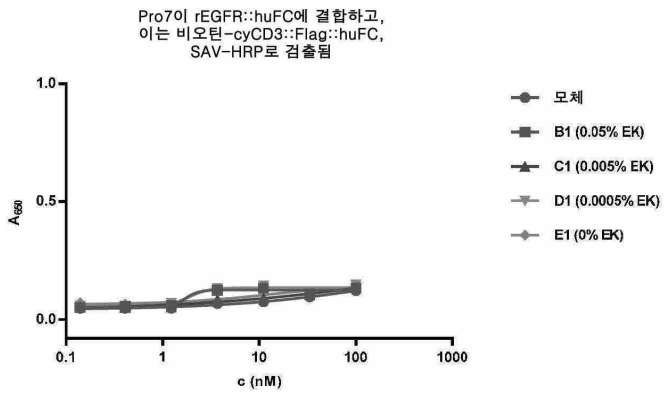
도면14a



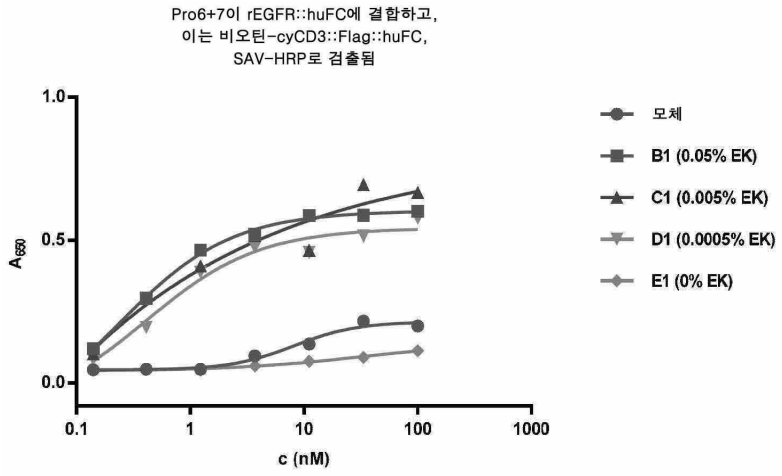
도면14b



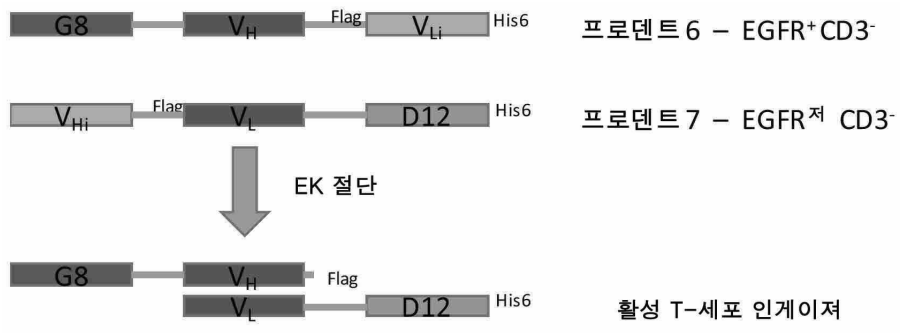
도면14c



도면14d



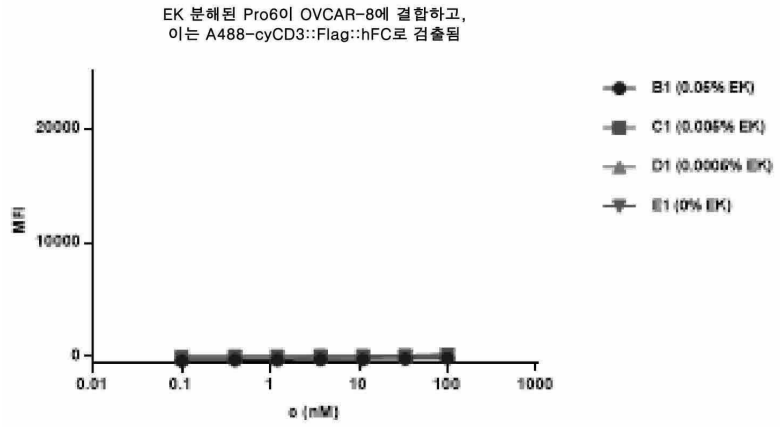
도면14e



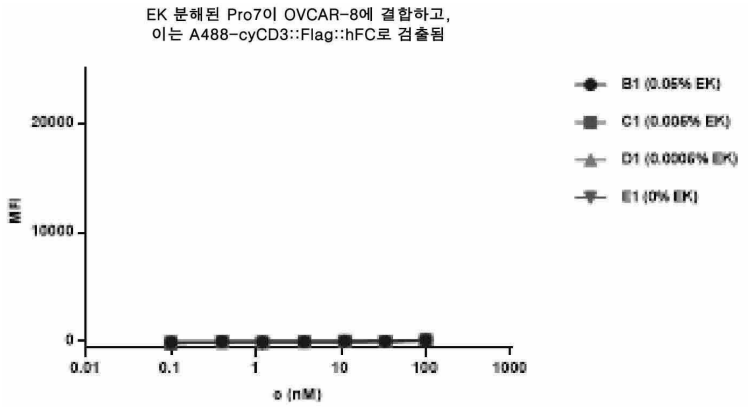
도면15a



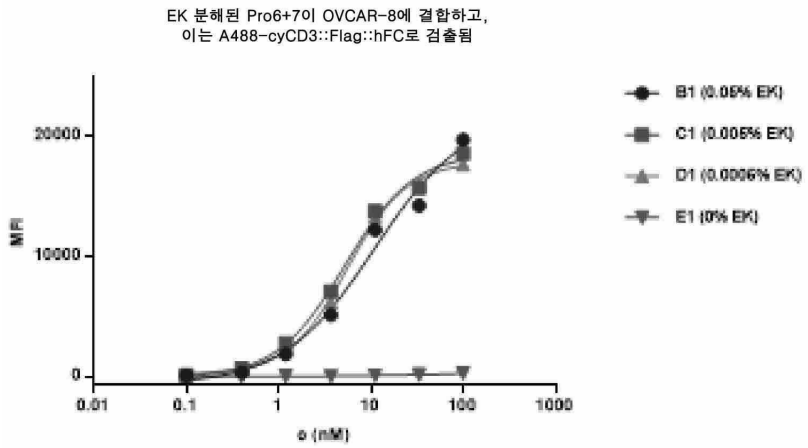
도면15b



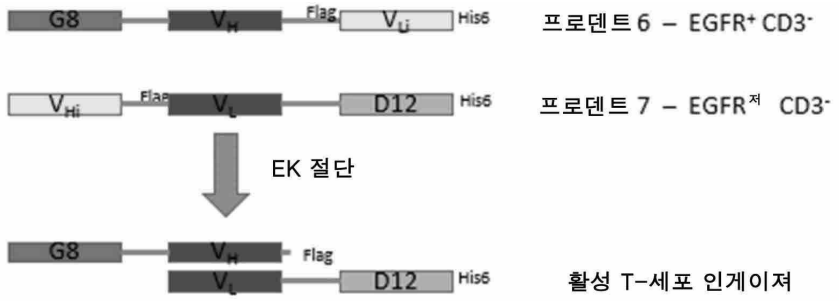
도면15c



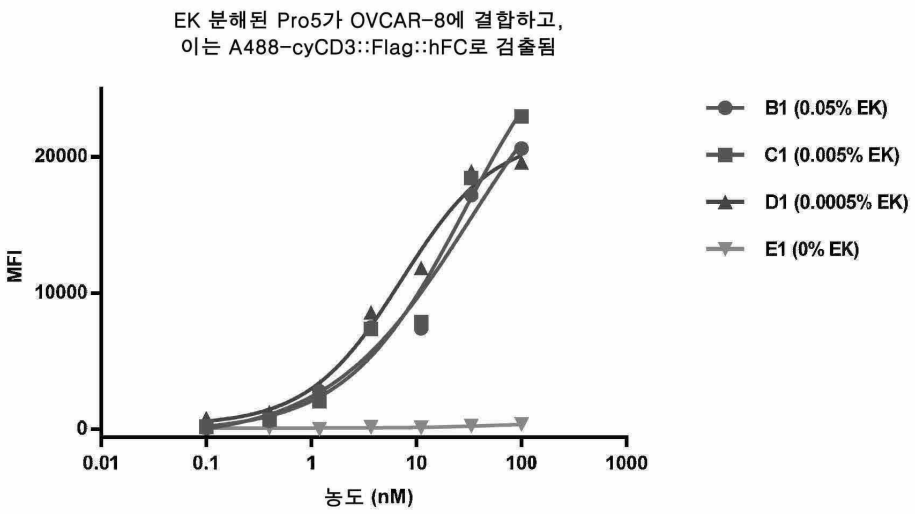
도면15d



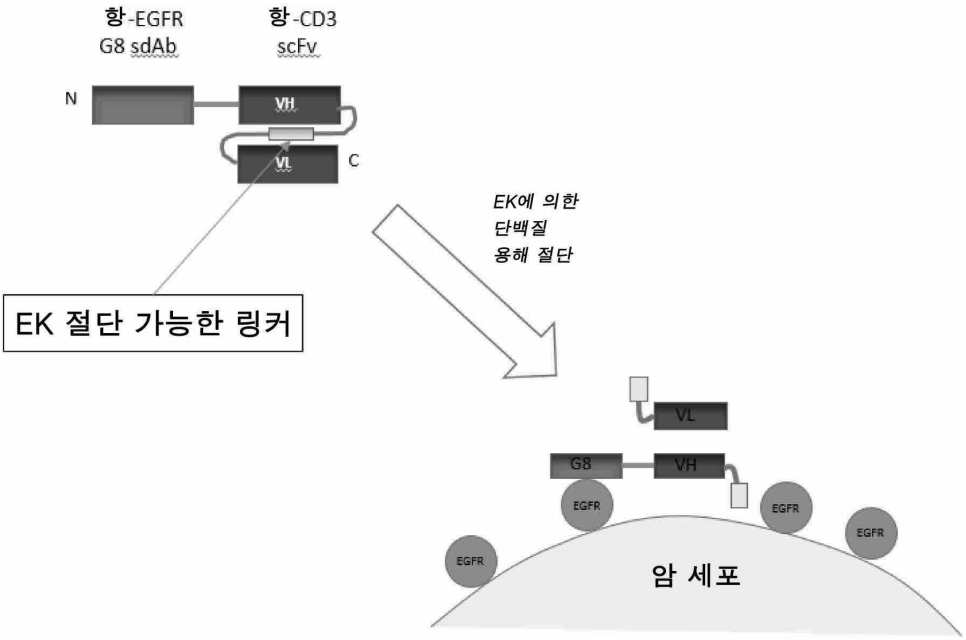
도면15e



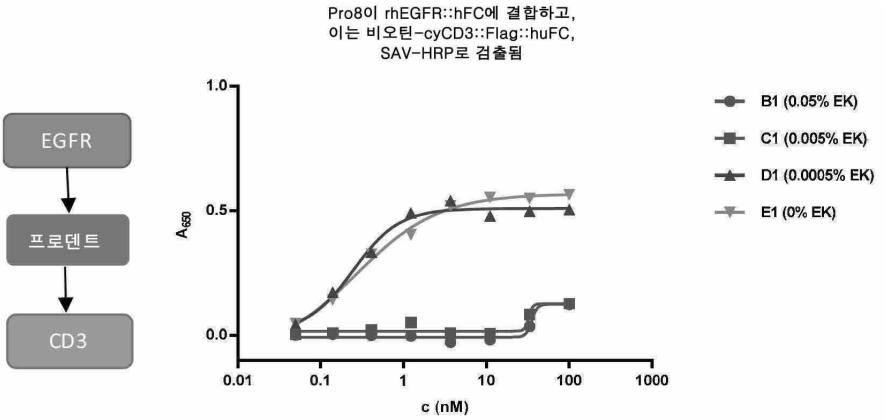
도면16



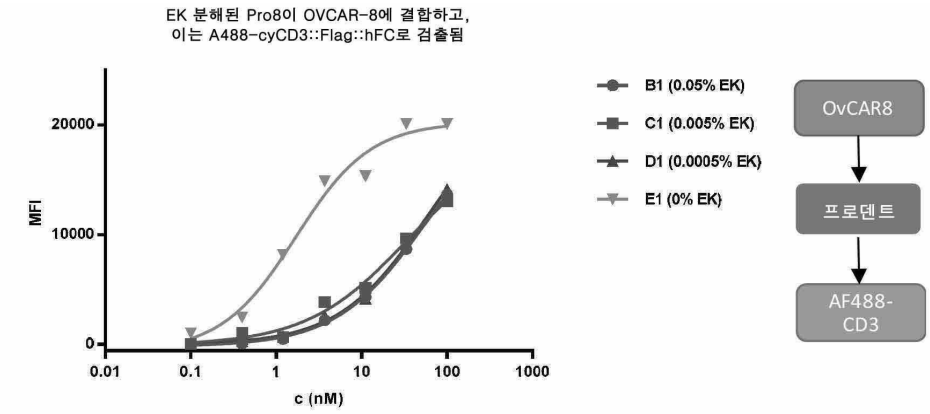
도면17



도면18a



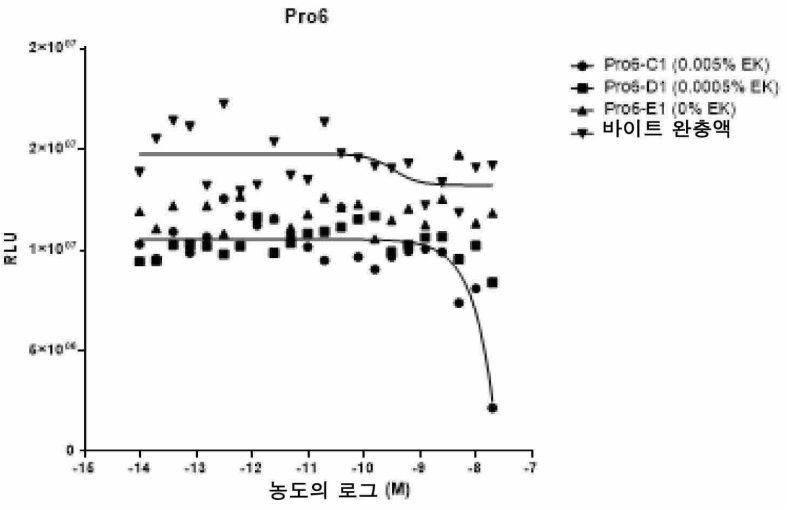
도면18b



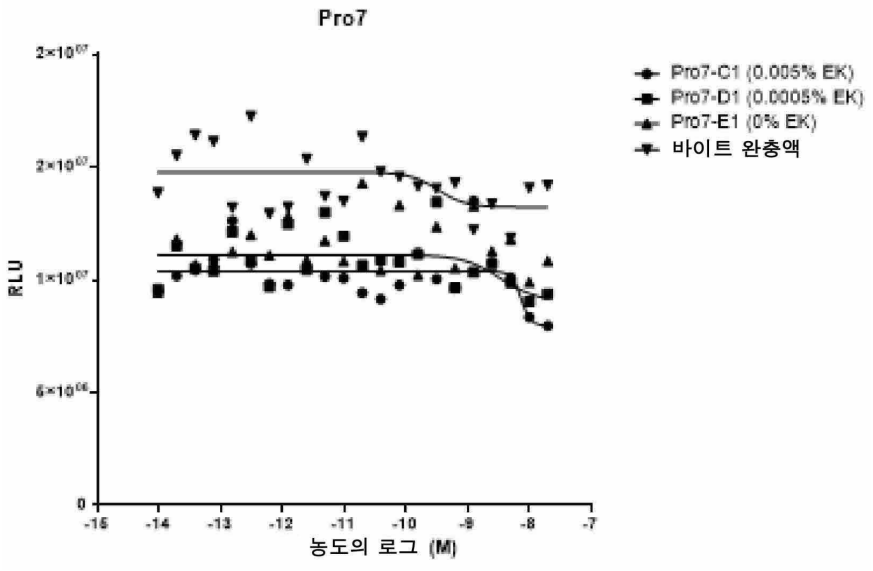
도면18c



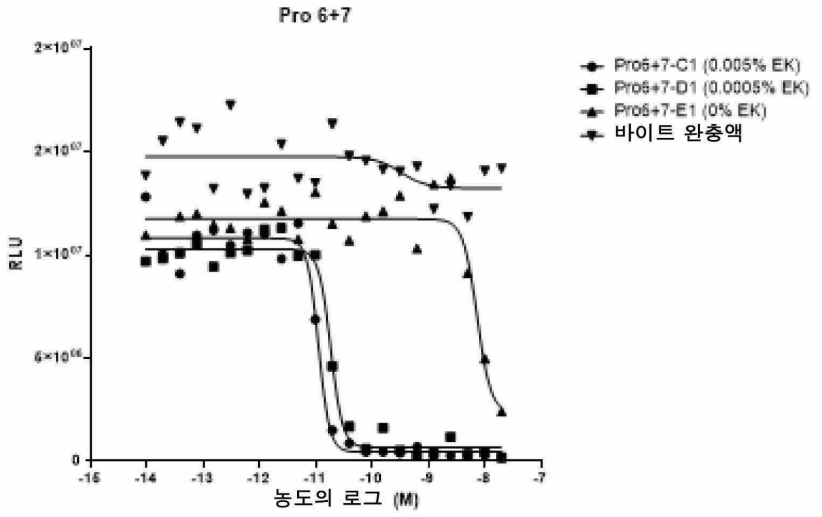
도면19a



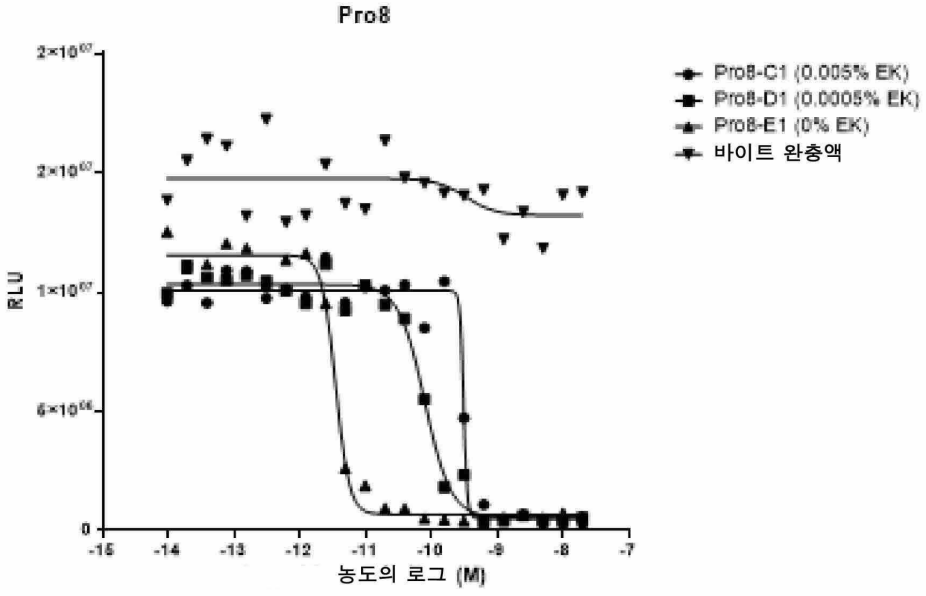
도면19b


Pro7
RLU
농도의 로그 (M)
Pro7-C1 (0.005% EK)
Pro7-D1 (0.0005% EK)
Pro7-E1 (0% EK)
바이트 완충액

도면19c


Pro 6+7
RLU
농도의 로그 (M)
Pro6+7-C1 (0.005% EK)
Pro6+7-D1 (0.0005% EK)
Pro6+7-E1 (0% EK)
바이트 완충액

도면19d



도면20a



프로덴트 25 – αGFP+ CD3-

도면20b



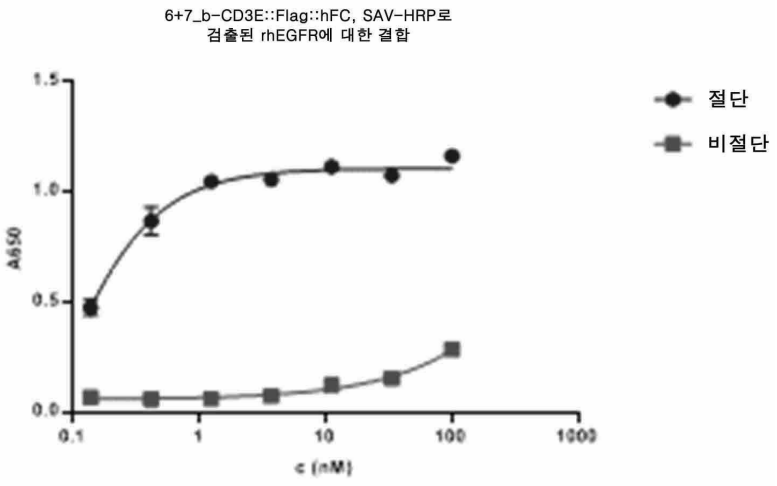
프로덴트 26 – αGFP+ CD3-

도면20c

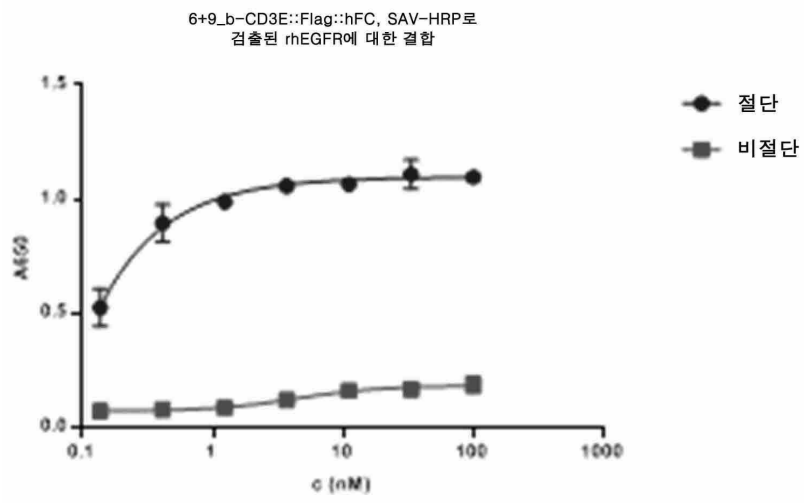


프로덴트 27 – αGFP+ CD3-

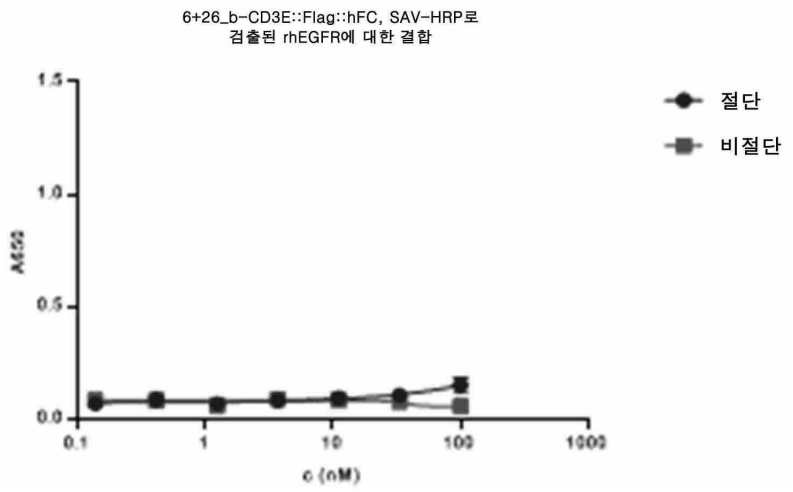
도면21a



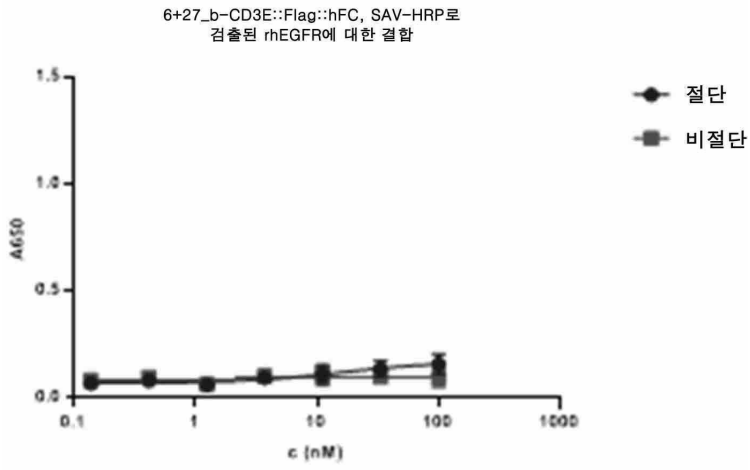
도면21b



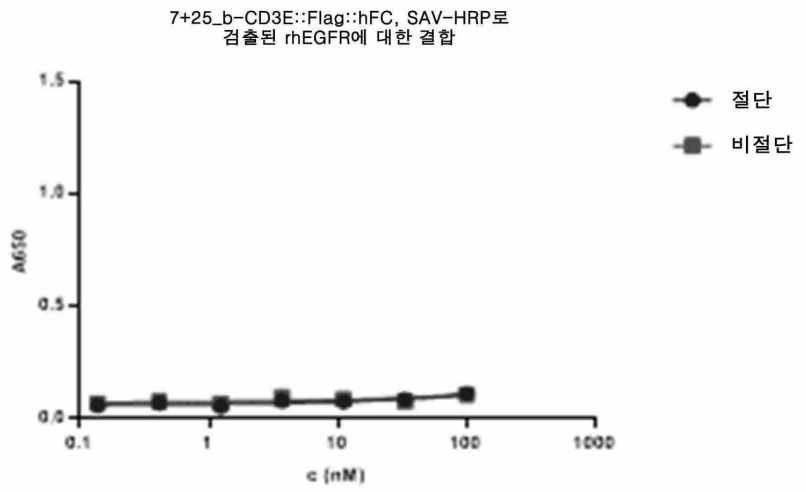
도면21c



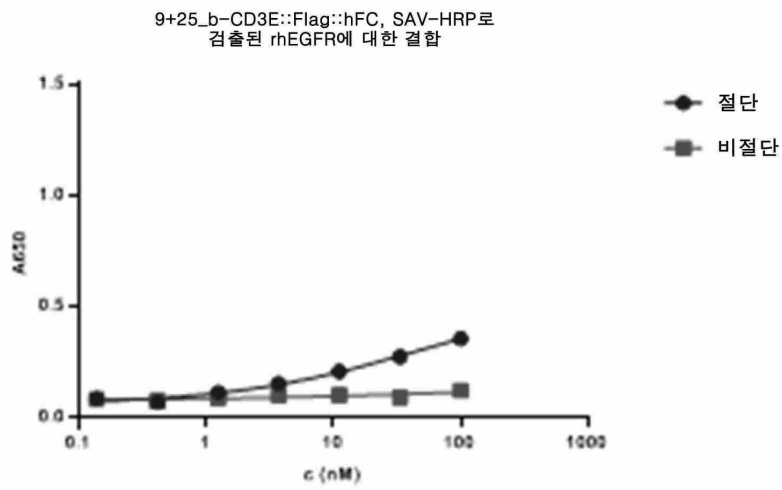
도면21d



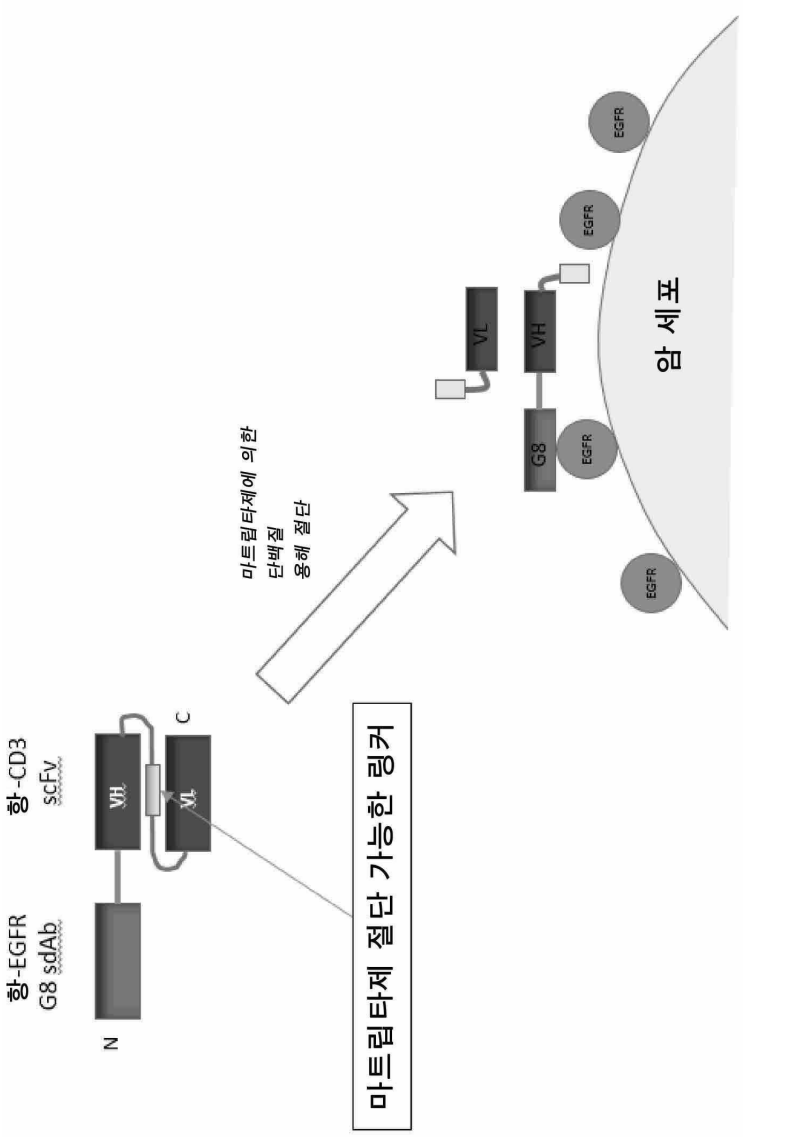
도면21e


7+25_b-CD3E::Flag::hFC, SAV-HRP로
검출된 rhEGFR에 대한 결합
절단
비절단
A650
1.5
1.0
0.5
0.0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)

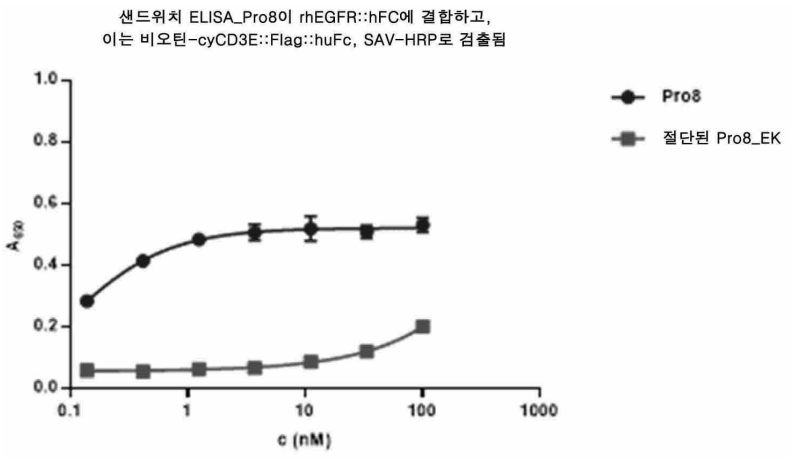
도면21f


9+25_b-CD3E::Flag::hFC, SAV-HRP로
검출된 rhEGFR에 대한 결합
절단
비절단
A650
1.5
1.0
0.5
0.0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)

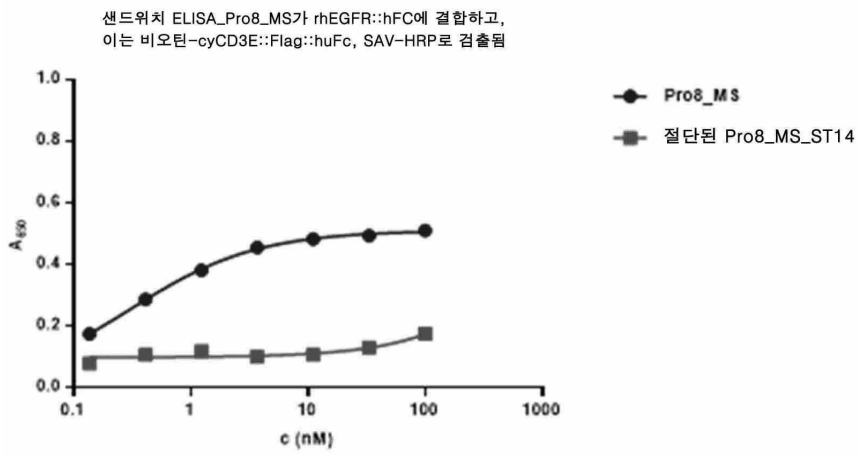
도면22


암 세포
EGFR
EGFR
EGFR
EGFR
VL
VH
G8
마트립타제에 의한
단백질
용해 절단
마트립타제 절단 가능한 링커
항-CD3
scFv
항-EGFR
G8 sdAb
VH
VL
C
N

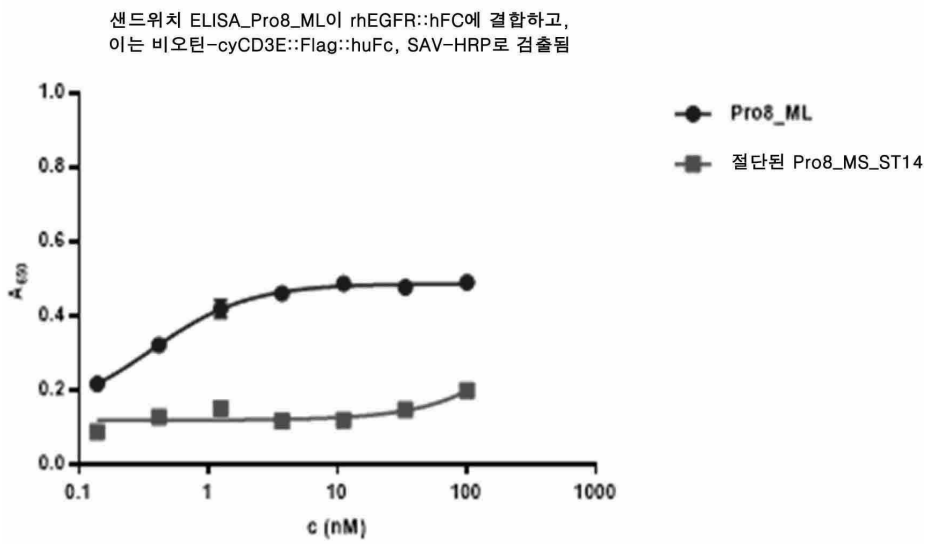
도면23a


샌드위치 ELISA_Pro8이 rhEGFR::hFC에 결합하고,
이는 비오틴-cyCD3E::Flag::huFc, SAV-HRP로 검출됨
Pro8
절단된 Pro8_EK
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)

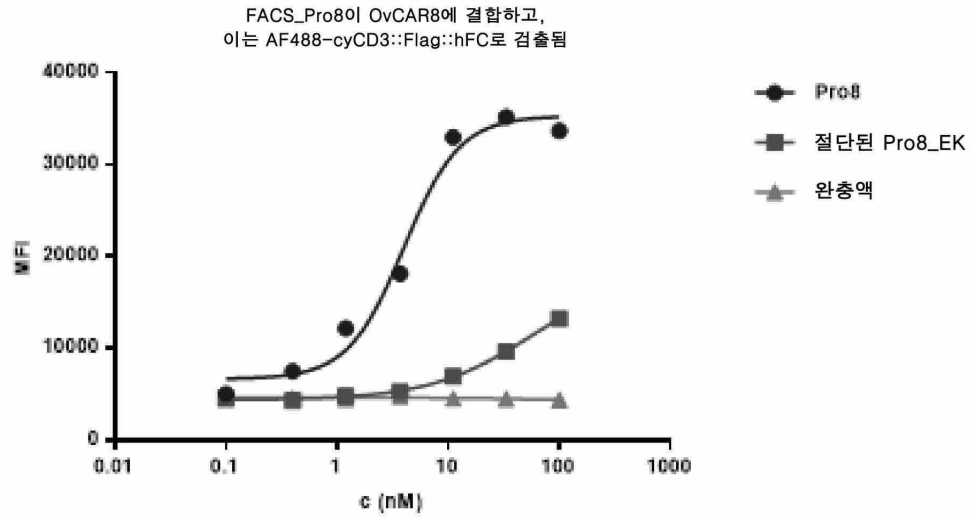
도면23b



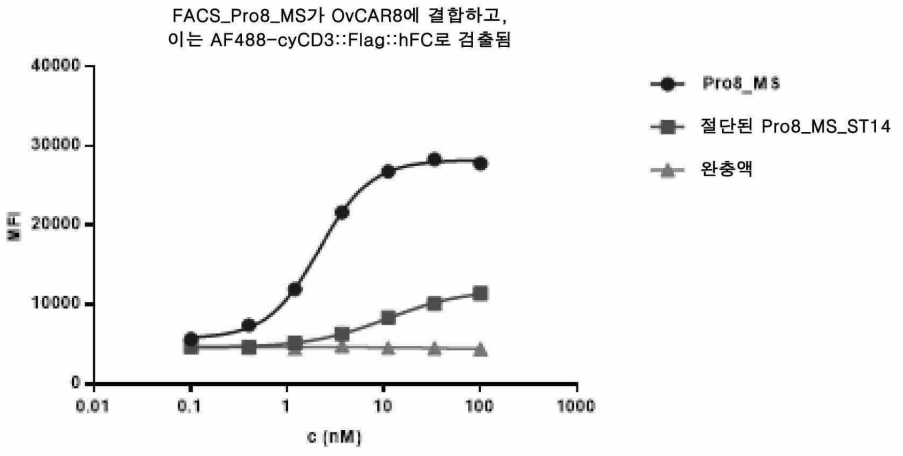
도면23c



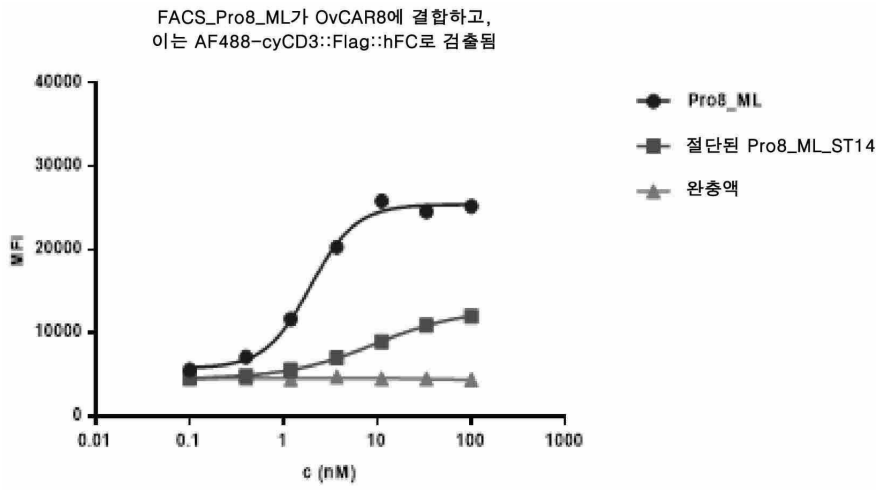
도면24a



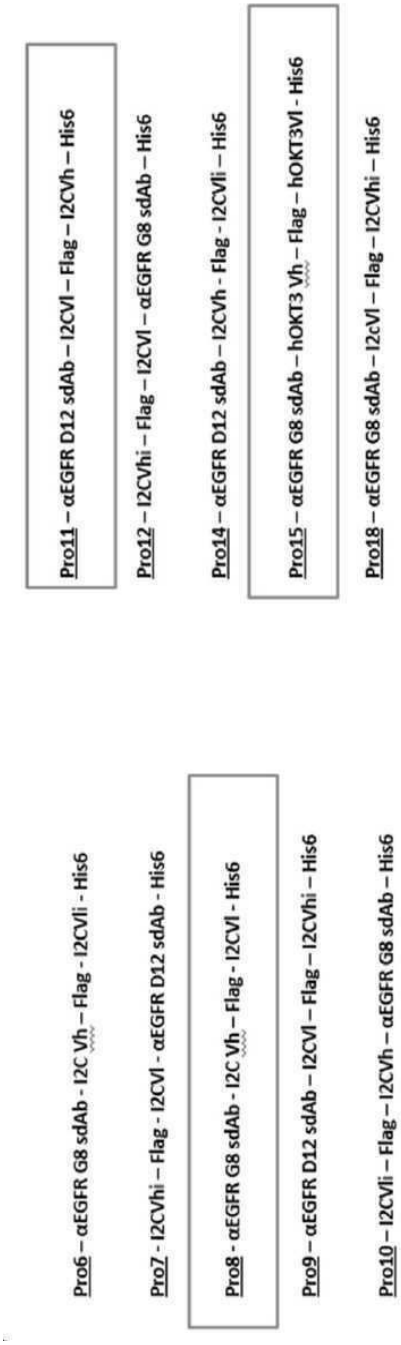
도면24b


FACS_Pro8_MS가 OvCAR8에 결합하고,
이는 AF488-cyCD3::Flag::hFC로 검출됨
MFI
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
c (nM)
Pro8_MS
절단된 Pro8_MS_ST14
완충액

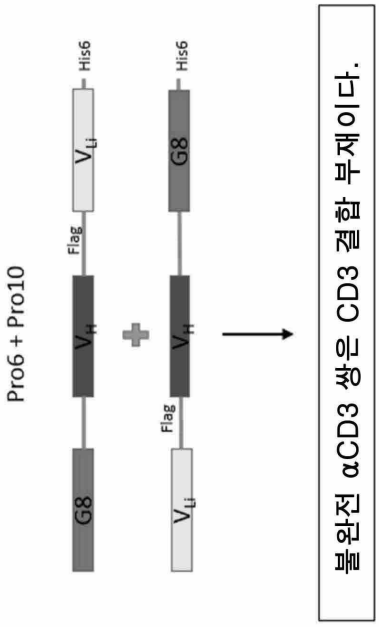
도면24c


FACS_Pro8_ML가 OvCAR8에 결합하고,
이는 AF488-cyCD3::Flag::hFC로 검출됨
MFI
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
c (nM)
Pro8_ML
절단된 Pro8_ML_ST14
완충액

도면25

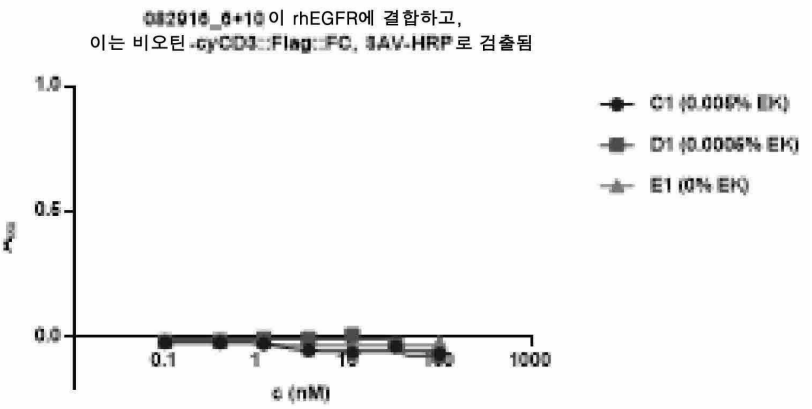

Pro11 – αEGFR D12 sdAb – I2CVl – Flag – I2CVh – His6
Pro12 – I2CVhi – Flag – I2CVl – αEGFR G8 sdAb – His6
Pro14 – αEGFR D12 sdAb – I2CVh - Flag - I2CVli – His6
Pro15 – αEGFR G8 sdAb – hOKT3 Vh – Flag – hOKT3Vl - His6
Pro18 – αEGFR G8 sdAb – I2cVl – Flag – I2CVhi – His6
Pro6 – αEGFR G8 sdAb - I2C Vh – Flag - I2CVli - His6
Pro7 - I2CVhi – Flag - I2CVl - αEGFR D12 sdAb - His6
Pro8 - αEGFR G8 sdAb - I2C Vh – Flag - I2CVl - His6
Pro9 – αEGFR D12 sdAb – I2CVl – Flag – I2CVhi – His6
Pro10 – I2CVli – Flag – I2CVh – αEGFR G8 sdAb – His6

도면26

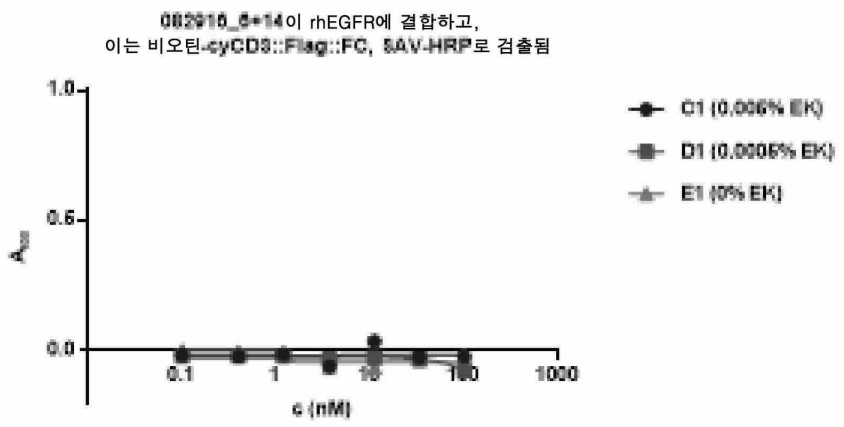


프로덴트	EGFR	CD3
6+10	+	-
6+14	+	-
7+9	+	-
7+12	+	-
9+12	+	-
10+14	+	-

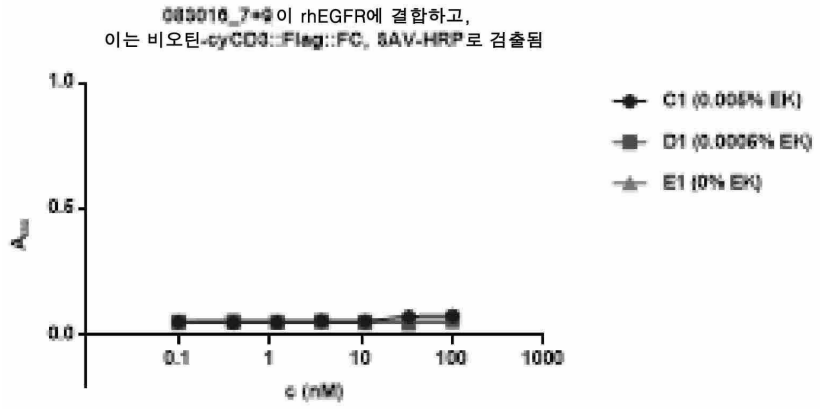
도면27a



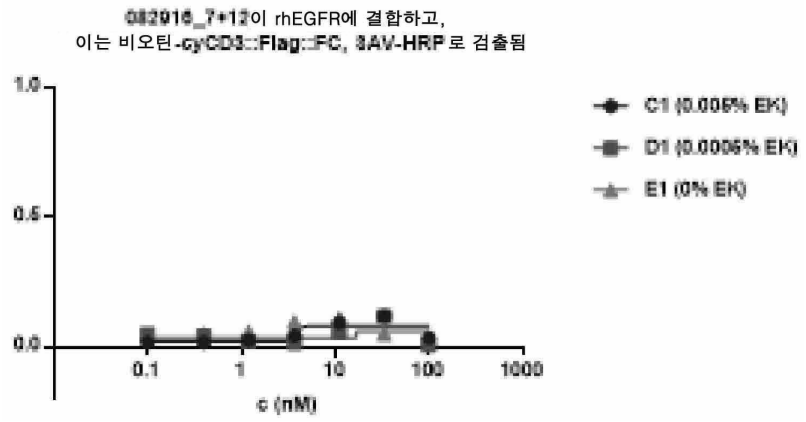
도면27b



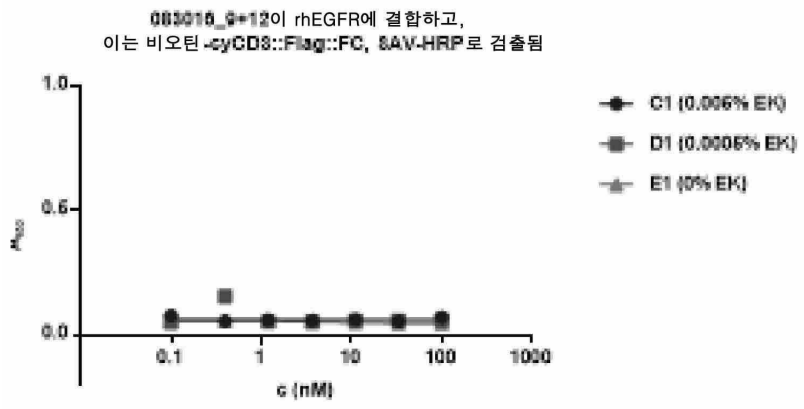
도면27c



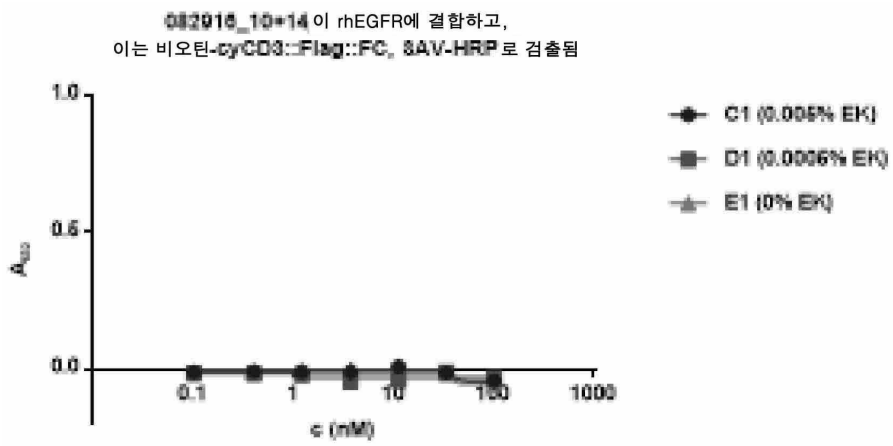
도면27d



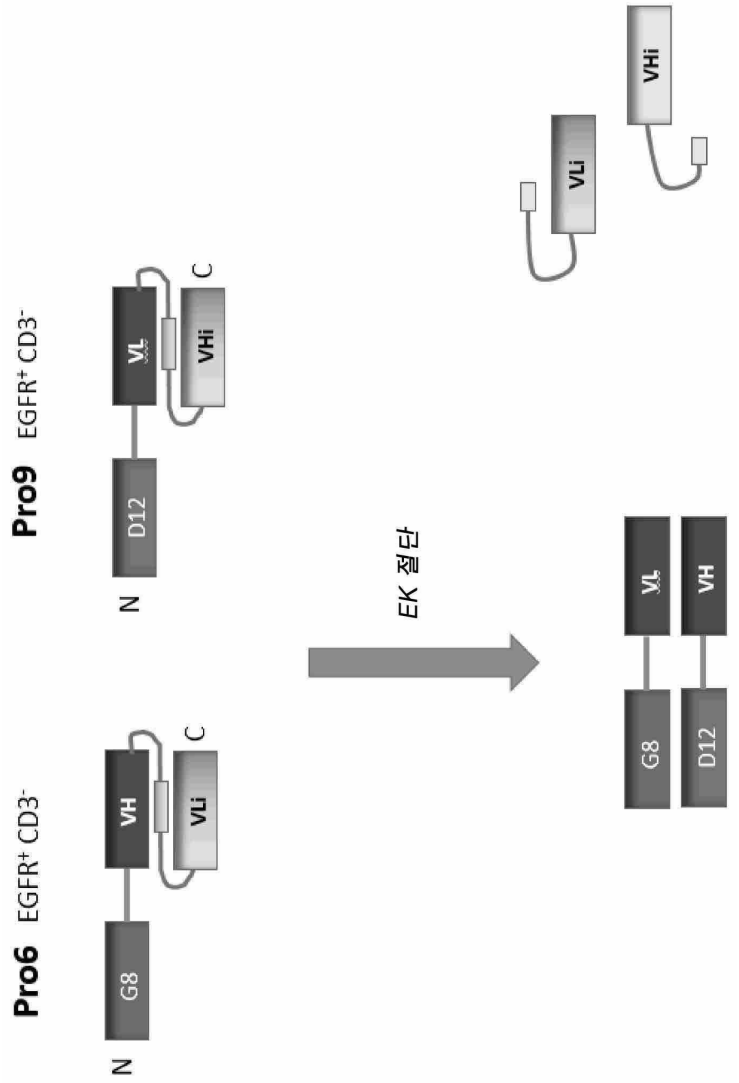
도면27e


083016_9+12이 rhEGFR에 결합하고,
이는 비오틴-cyCD3::Flag::FC, SAV-HRP로 검출됨
1.0
0.6
0.0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)
C1 (0.005% EK)
D1 (0.0005% EK)
E1 (0% EK)

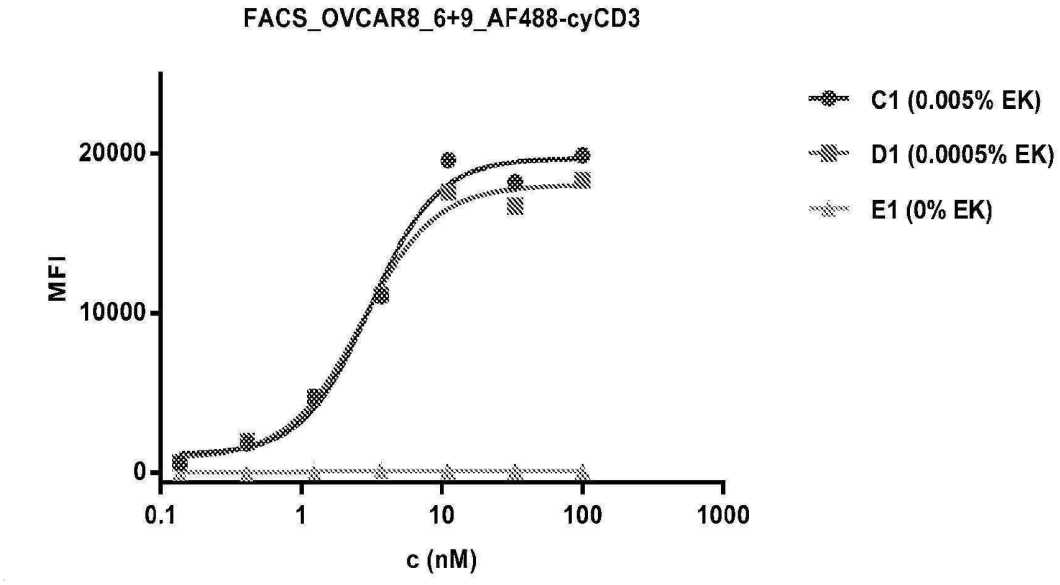
도면27f


082916_10+14이 rhEGFR에 결합하고,
이는 비오틴-cyCD3::Flag::FC, SAV-HRP로 검출됨
1.0
0.6
0.0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)
C1 (0.005% EK)
D1 (0.0005% EK)
E1 (0% EK)

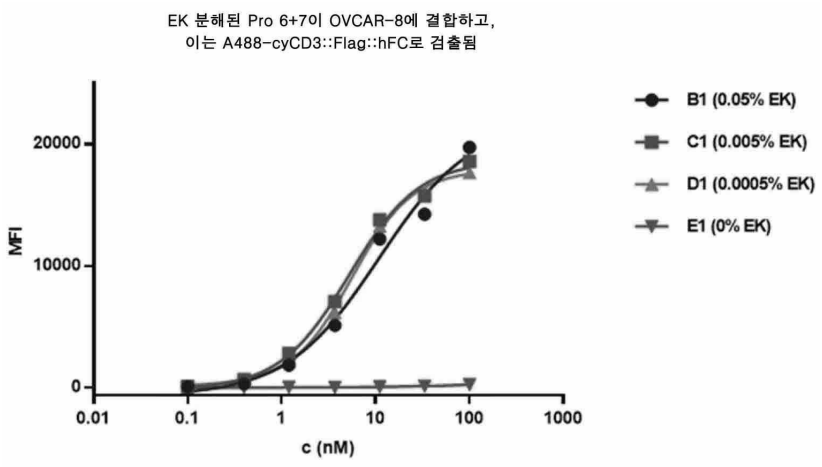
도면28


Pro9
EGFR+ CD3-
VL
VHi
C
D12
N
EK 절단
VHi
VLi
VL
VH
G8
D12
Pro6
EGFR+ CD3-
VH
VLi
C
G8
N

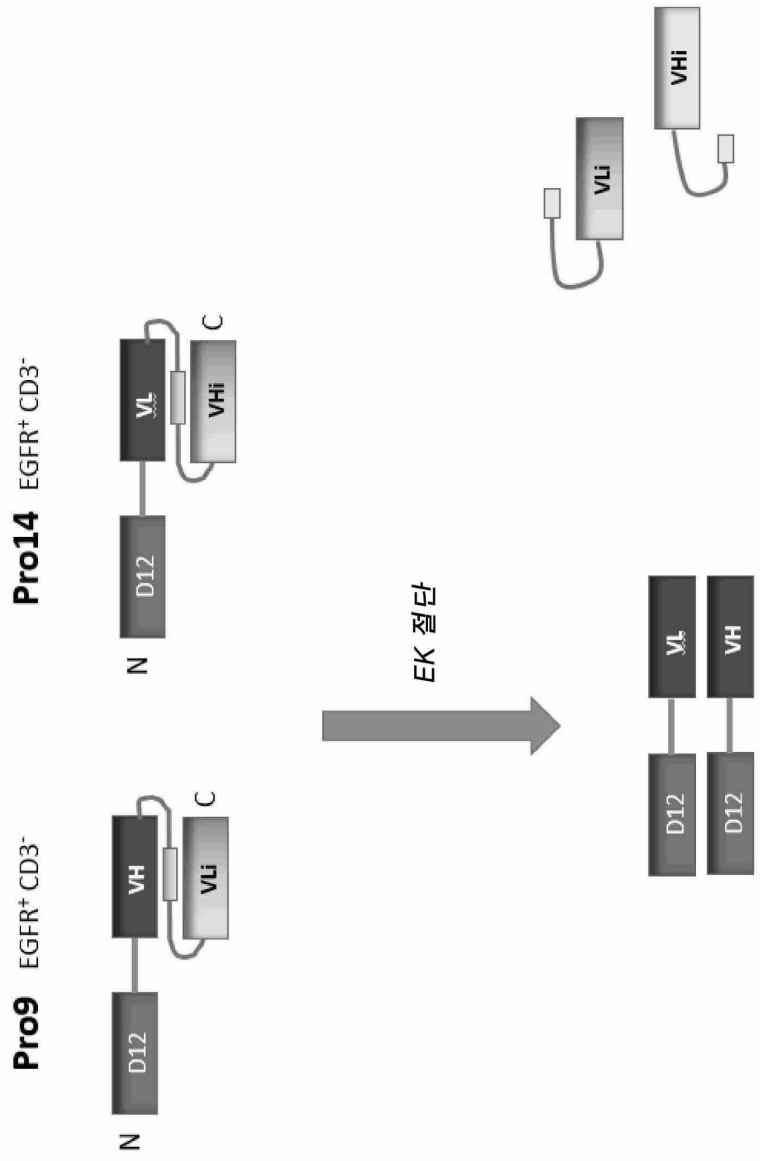
도면29a


FACS_OVCAR8_6+9_AF488-cyCD3
MFI
20000
10000
0
0.1
1
10
100
1000
c (nM)
C1 (0.005% EK)
D1 (0.0005% EK)
E1 (0% EK)

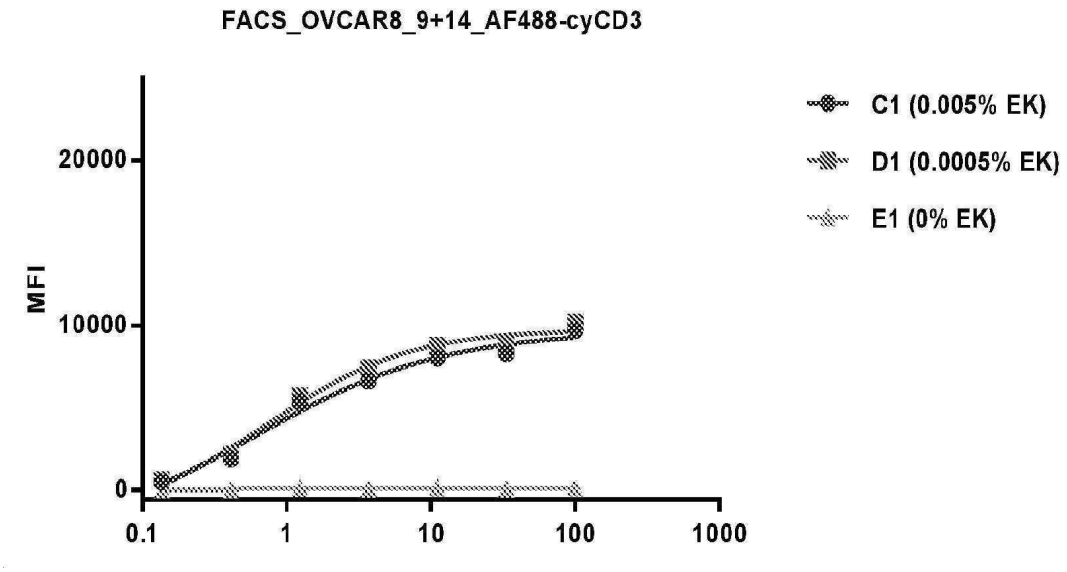
도면29b


EK 분해된 Pro 6+7이 OVCAR-8에 결합하고,
이는 A488-cyCD3::Flag::hFC로 검출됨
B1 (0.05% EK)
C1 (0.005% EK)
D1 (0.0005% EK)
E1 (0% EK)
MFI
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
c (nM)

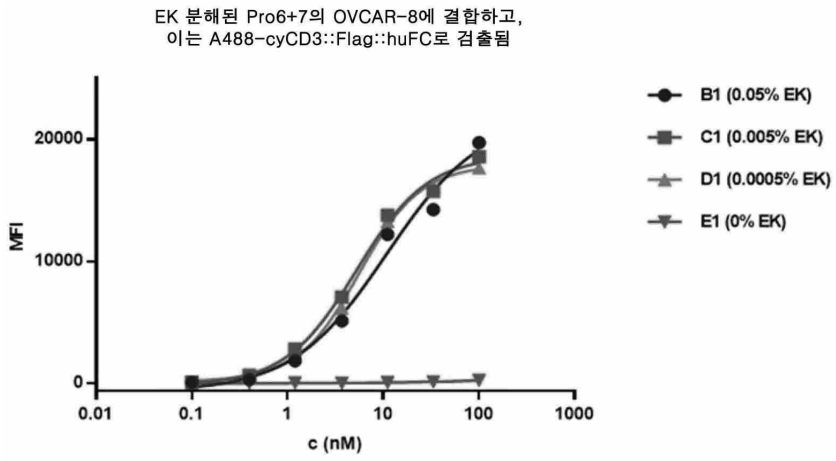
도면30


VHi
VLi
Pro14 EGFR+ CD3-
VL
VHi
C
D12
N
EK 절단
VL
VH
D12
D12
Pro9 EGFR+ CD3-
VH
VLi
C
D12
N

도면31a



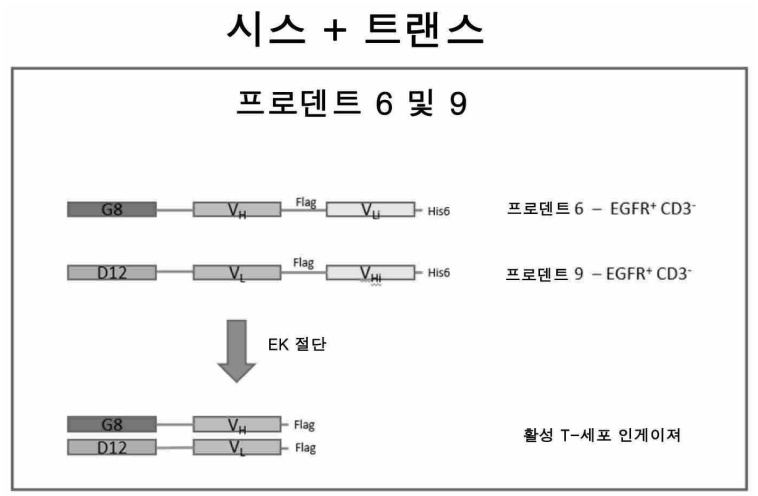
도면31b



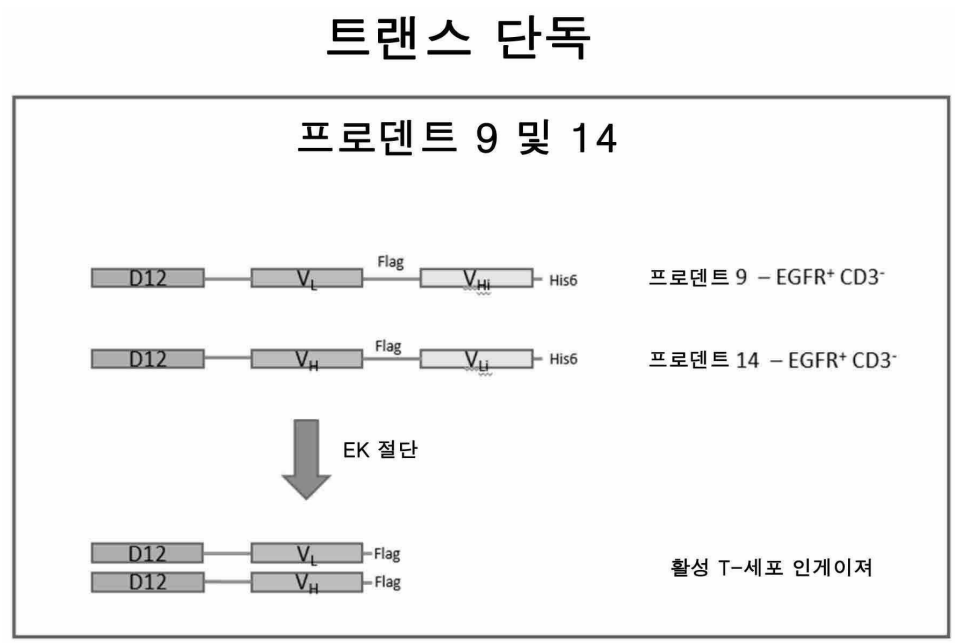
도면32a

프로덴트	EGFR	CD3	시스/트랜스
6+7	+	+	시스 + 트랜스
6+9	+	+	시스 + 트랜스
7+10	+	+	시스 + 트랜스
9+10	+	+	시스 + 트랜스
12+14	+	+	시스 + 트랜스
6+12	+	+	트랜스 단독
7+14	+	+	트랜스 단독
9+14	+	+	트랜스 단독
10+12	+	+	트랜스 단독

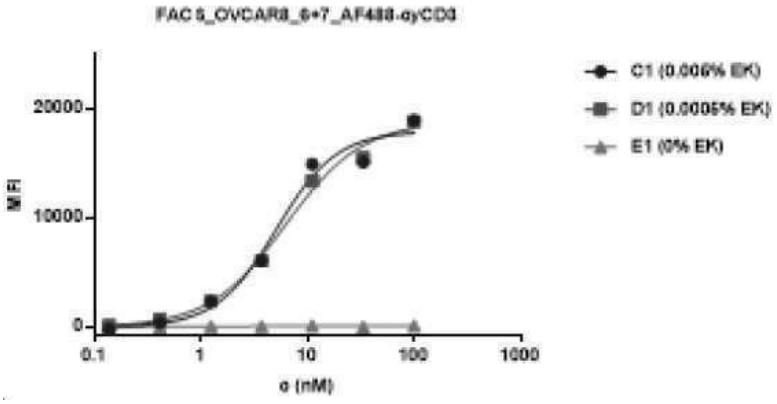
도면32b



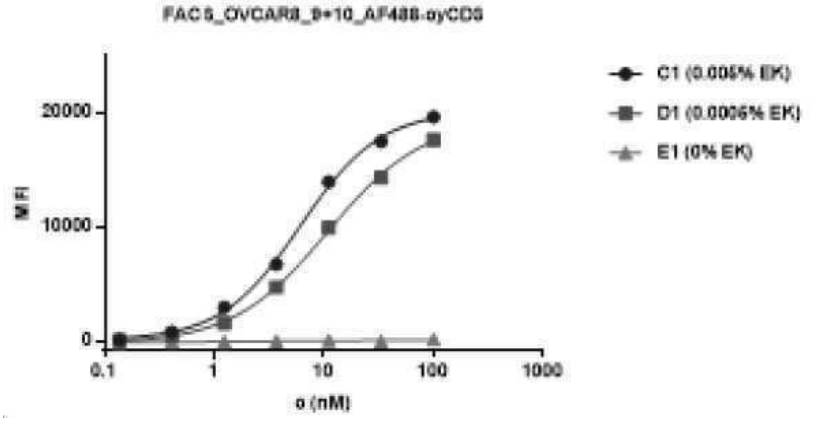
도면32c



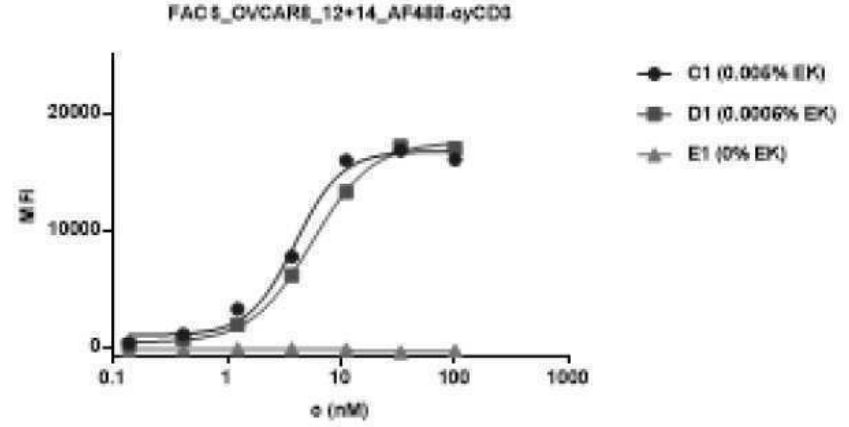
도면33a



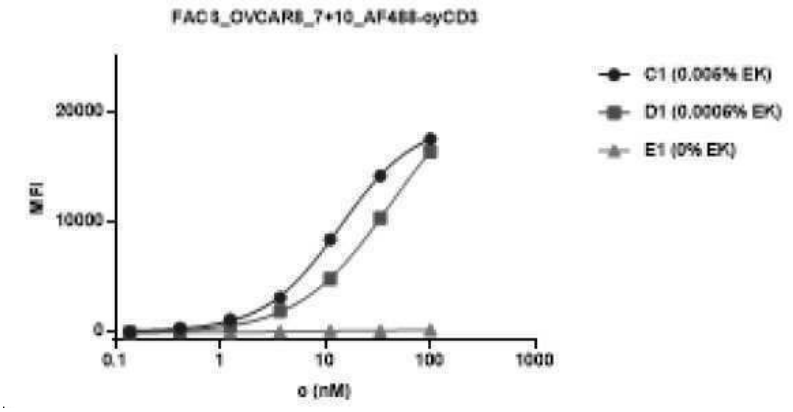
도면33b



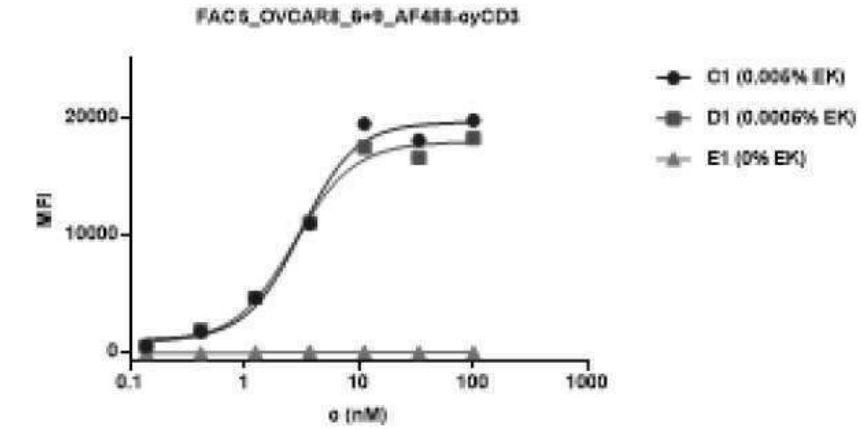
도면33c



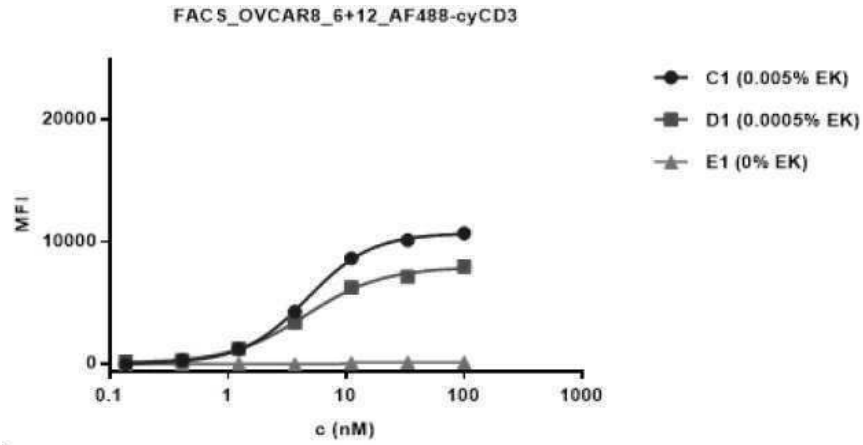
도면33d



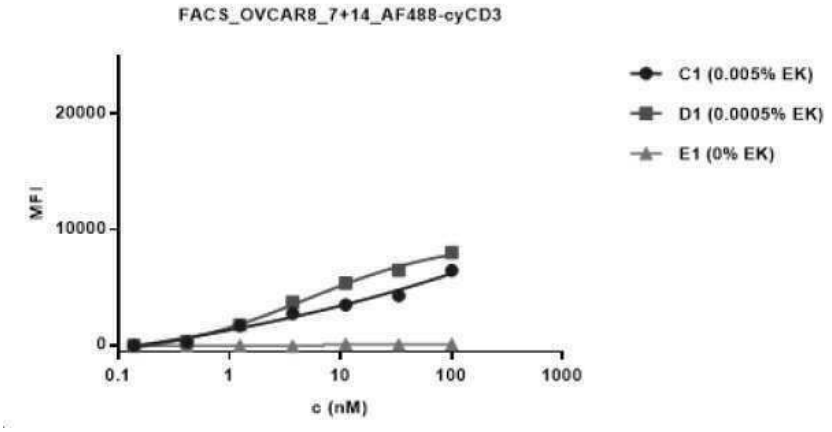
도면33e



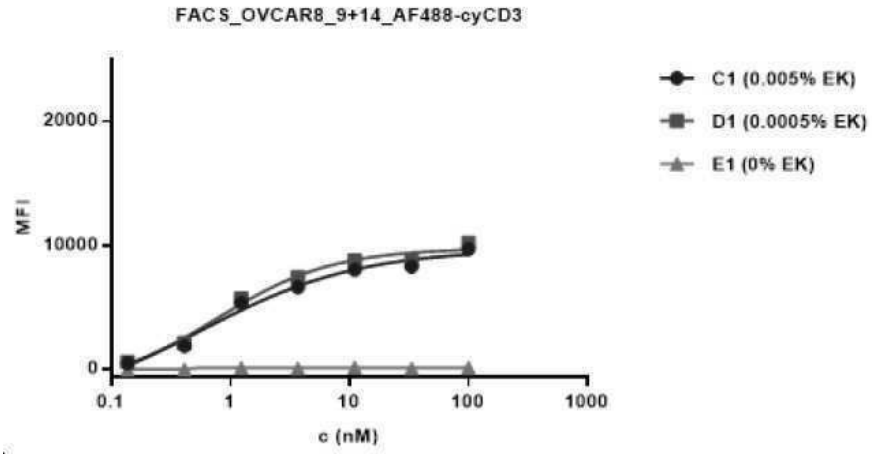
도면34a



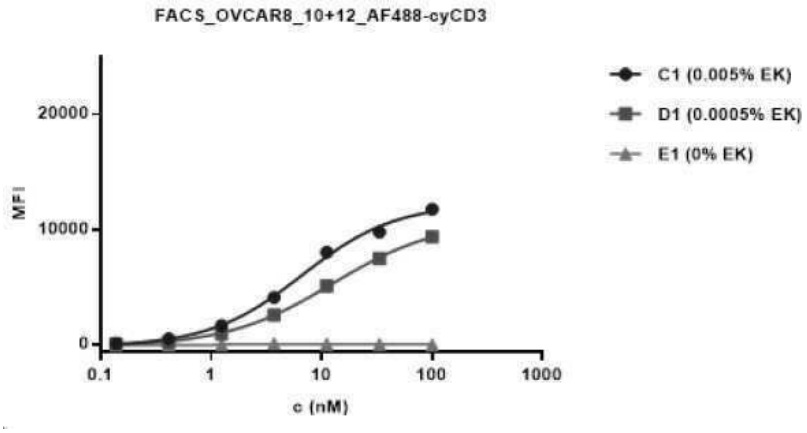
도면34b



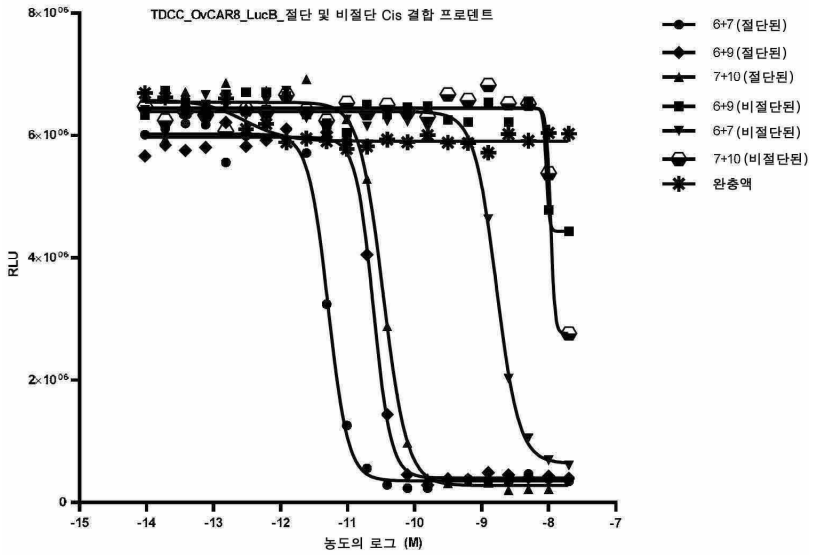
도면34c



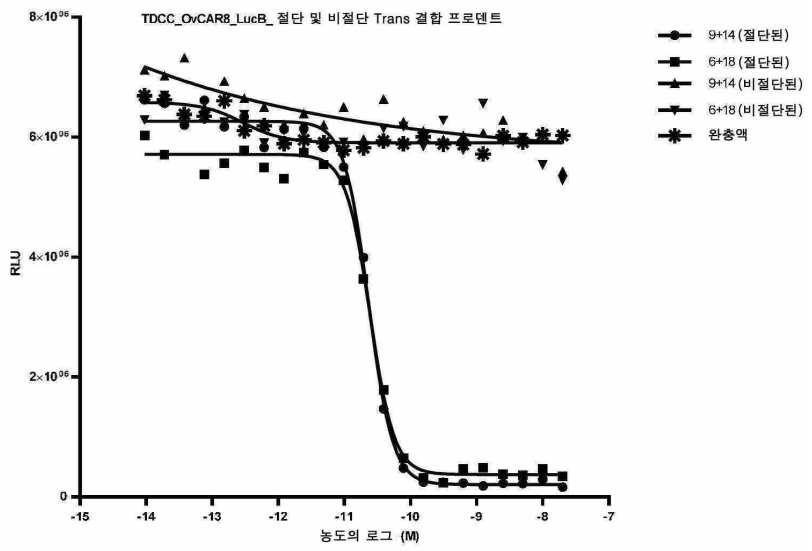
도면34d



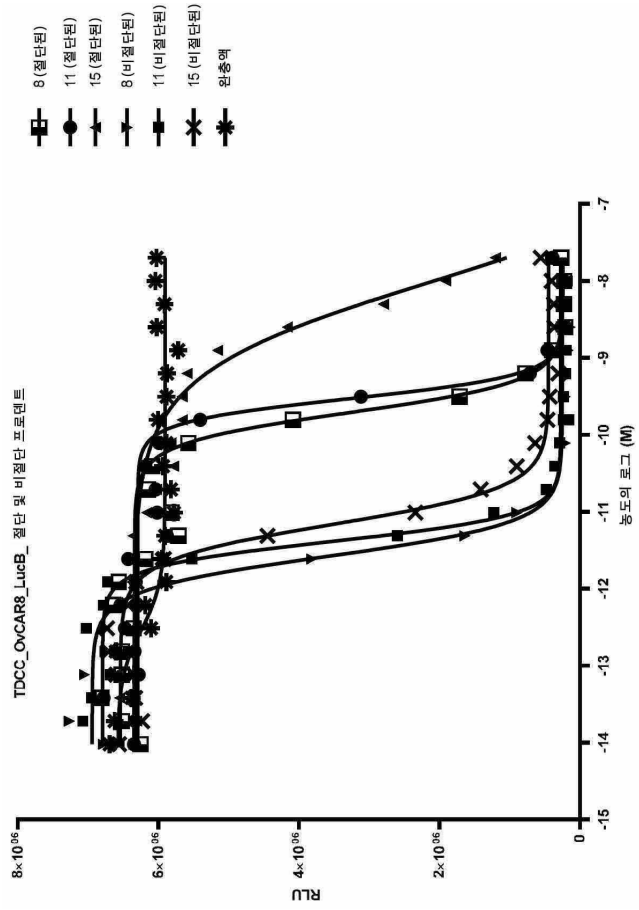
도면35a



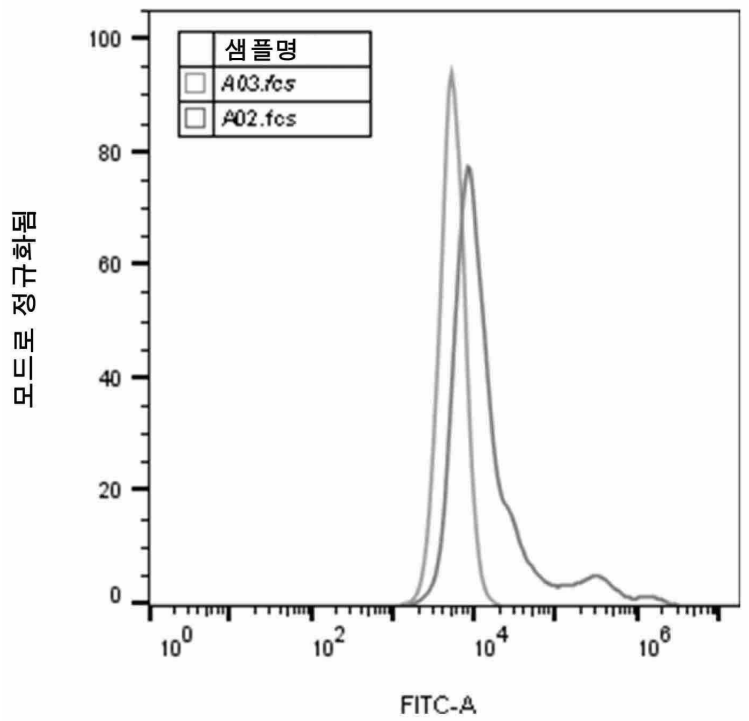
도면35b


TDCC_OvCAR8_LucB_ 절단 및 비절단 Trans 결합 프로덴트
RLU
농도의 로그 (M)
9+14 (절단된)
6+18 (절단된)
9+14 (비절단된)
6+18 (비절단된)
완충액

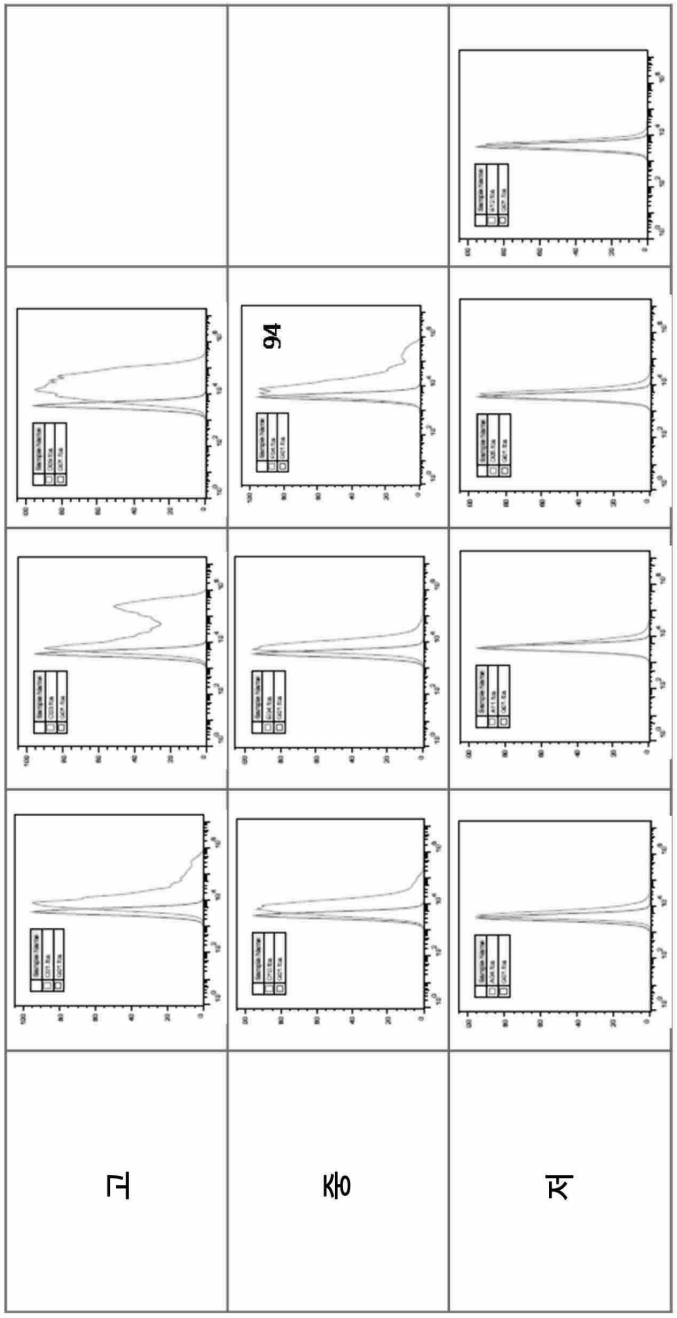
도면36


8 (절단된)
11 (절단된)
15 (절단된)
8 (비절단된)
11 (비절단된)
15 (비절단된)
완충액
TDCC_OvCAR8_LucB_ 절단 및 비절단 프로덴트
RLU
농도의 로그 (M)

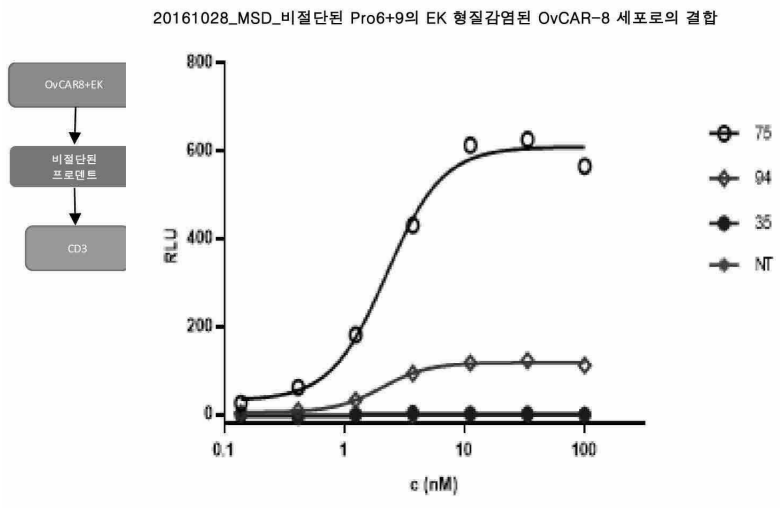
도면37


샘플명
A03.fcs
A02.fcs
100
80
60
40
20
0
모드로 정규화됨
10^0
10^2
10^4
10^6
FITC-A

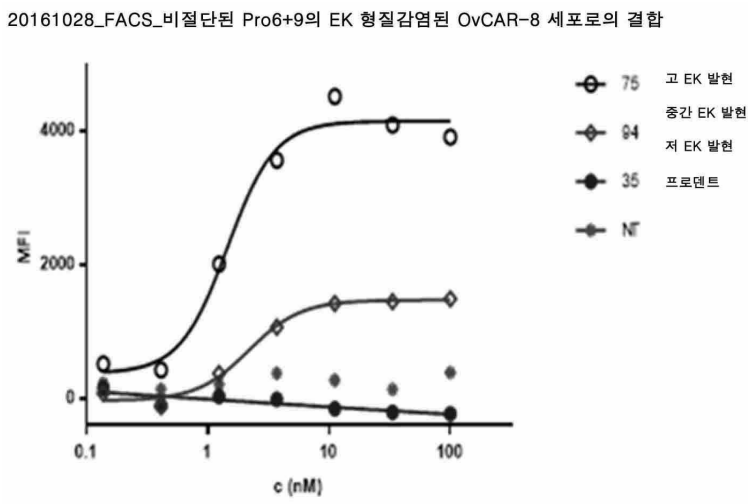
도면38



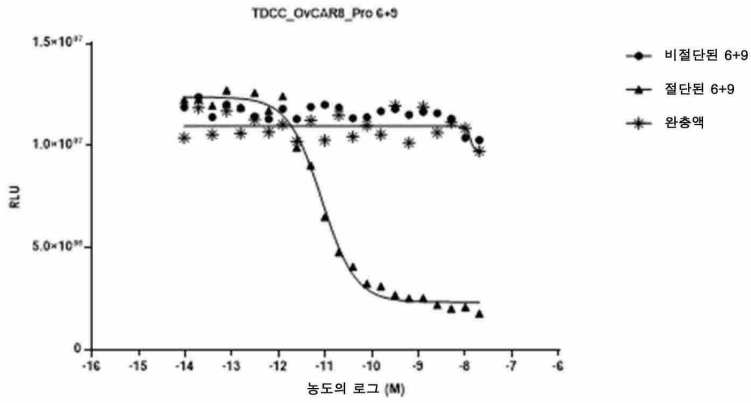
도면39a



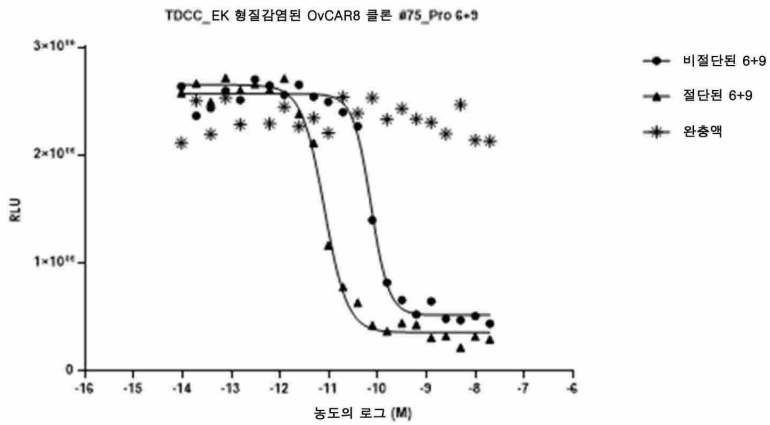
도면39b



도면40a



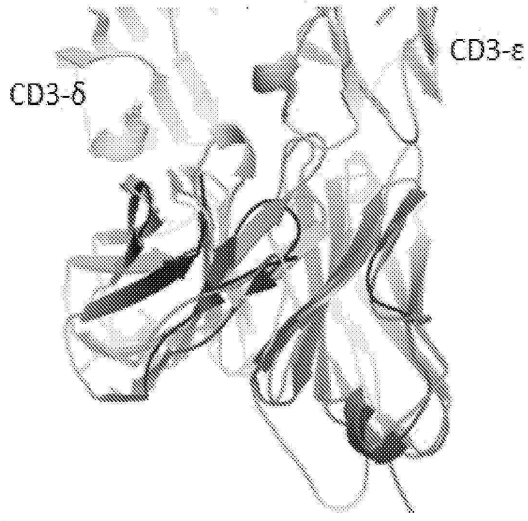
도면40b



도면41a



도면41b



Vh 모체

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ
MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

생식선 정렬

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT  90
............................SGS..H.....S.......G.....A.S...A..A...G.................S...  90
............................SGS..H.....S.......G.....A.S...A..A...G.................S...  90
.................R..........SDHY.D.............G.T.N.A.S.T.E..A...G..........SL.....S...  90


EDTAVYYCVR  100
........T.  100
........T.  100
........A.  100
```


공개특허 10-2023-0041739

Pro21

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGS*AMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATA*YAA*SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGKFGKSYIA*F*WAYWGQGTLVTVSS

잘 발현되지 않음

Pro29 [Y32S Y61A D64A S110A Y111F]

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKS*AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATA*YAA*SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGNFGNSYIA*F*WAYWGQGTLVTVSS

발현된, 불활성

Pro30 [Y32S Y61A S110T Y111F]

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKS*AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATA*YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKT
EDTAVYYCVRHGNFGNSYIT*F*WAYWGQGTLVTVSS

발현된, 불활성

Pro31 [N30S, K31G, Y55A, N57S, Y61E, D64A, F104A, Y108A]

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSS

발현된, 불활성

Pro32 [N30S, K31G, Y32H, Y55A, N57S, N103A, F104N]

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGHAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGANGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

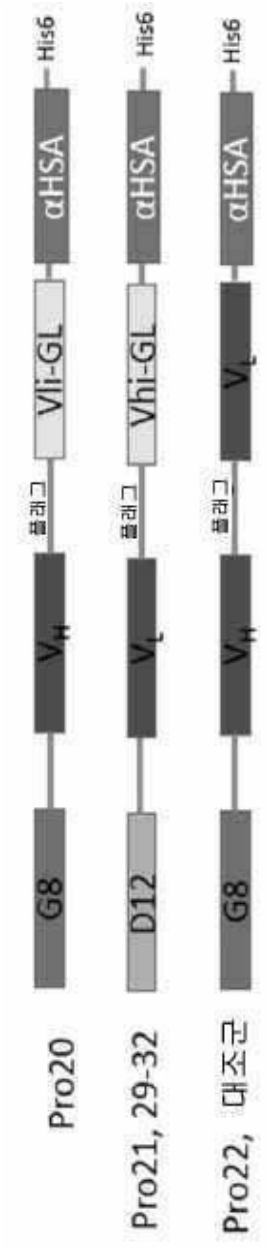
발현된, 불활성

공개특허 10-2023-0041739

도면43

VI 모체
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE
AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGDTSNKHSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDE
AEYYCVLYYSNRYVFGGGTKLTVL
Pro20
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPED
EAEYYCVLWGSRRWVFGGGTKLTVL

도면44a


Pro20
G8
플래그
VH
Vli-GL
αHSA
His6
Pro21, 29-32
D12
플래그
VL
Vhi-GL
αHSA
His6
Pro22, 대조군
G8
플래그
VH
VL
αHSA
His6

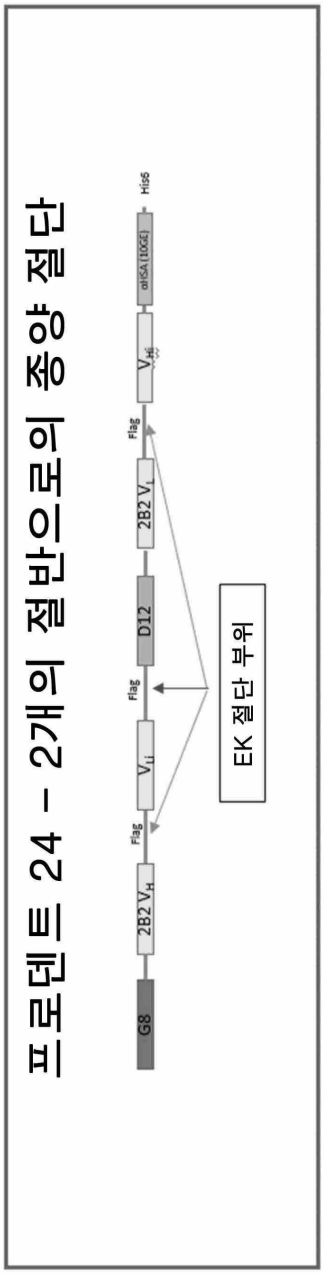
도면44b

프로덴트 샘플	hEGFR.hFc	hCD3ε.flag.hFc	항-EGFR.hFc KD 값 nM	항-hCD3ε.flag.hFc KD nM	supe에서의 농도 (uM)
Pro19 (αCD3 Vhi)	+	-	1.49 nM	0	3.25
Pro20 (VlGL)	+	-	0.395 nM	0	1.88
Pro21 (VhGL1)	+ / -	-	0.121 nM	0	0.23
Pro22 (WT αCD3)	+	+	0.662nM	11.9 nM	3.99
Pro29 (VhGL2)	+	-	1.12 nM	0	4.08
Pro30 (VhGL3)	+	-	1.21 nM	0	6.88
Pro31 (VhGL4)	+	-	1.17 nM	0	6.12
Pro32 (VhGL5)	+	-	1.29 nM	0	2.91

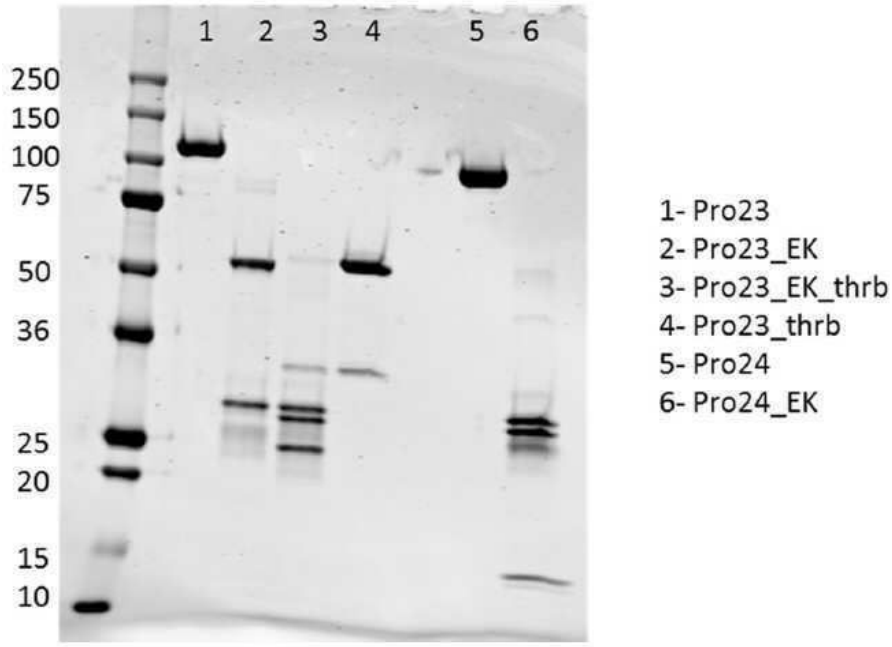
도면45a


프로덴트 23 - 2개의 절반으로의 혈청 절단
G8
2B2 VH
Flag
VH
αHSA (10G5)
LVPRGSLG
D12
2B2 VL
Flag
VH
His6
EK 절단 부위
트롬빈 절단 부위
EK 절단 부위

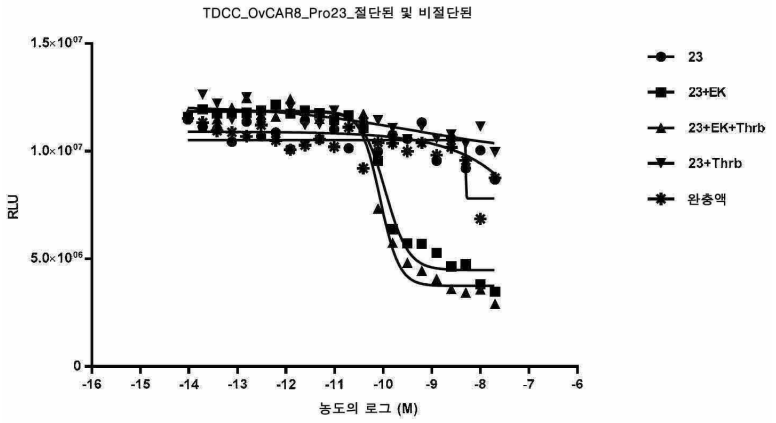
도면45b


프로덴트 24 - 2개의 절반으로의 중앙 절단
G8
2B2 VH
Flag
VH
Flag
D12
Flag
2B2 VL
Flag
VH
HisS
EK 절단 부위

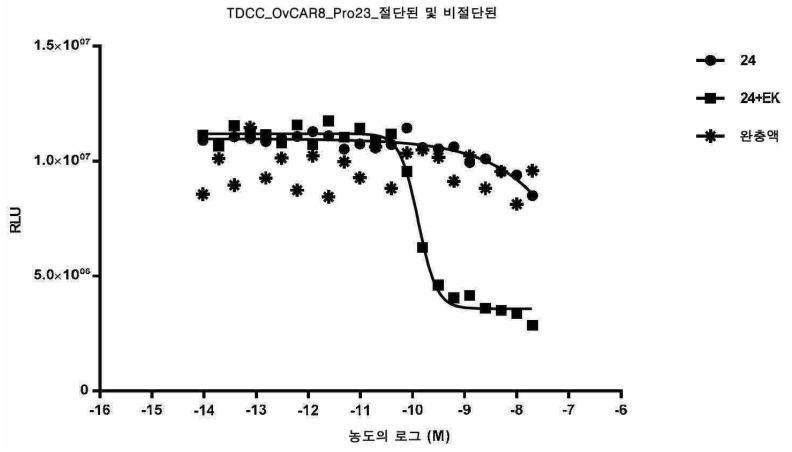
도면46



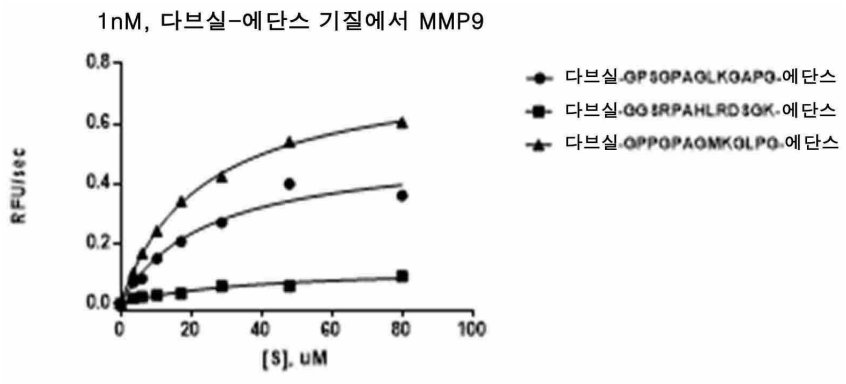
도면47a



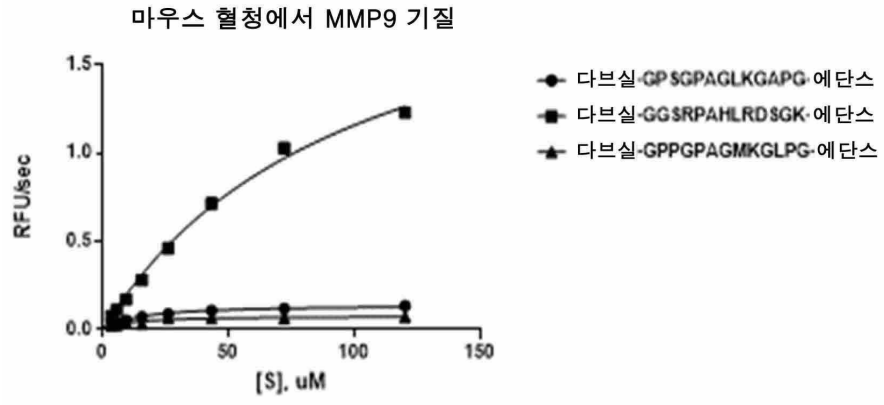
도면47b



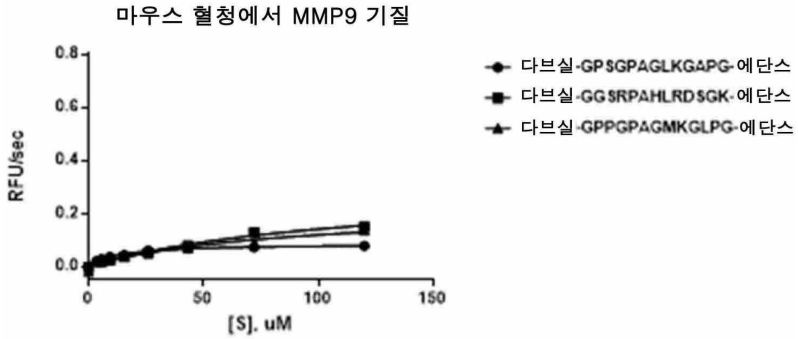
도면48a



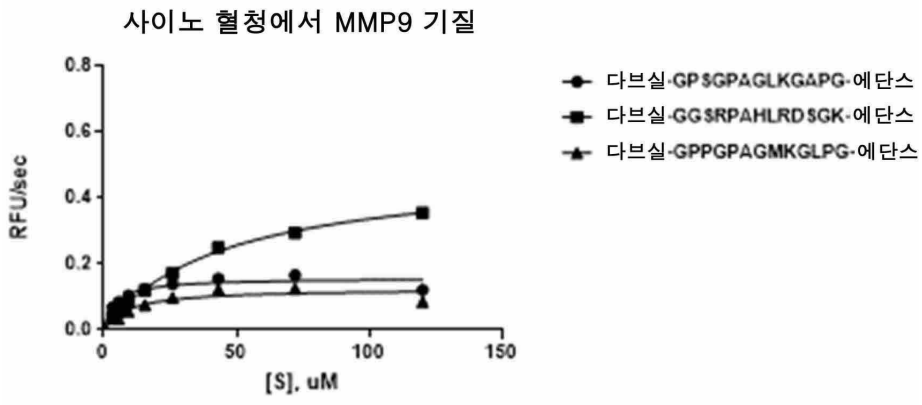
도면48b



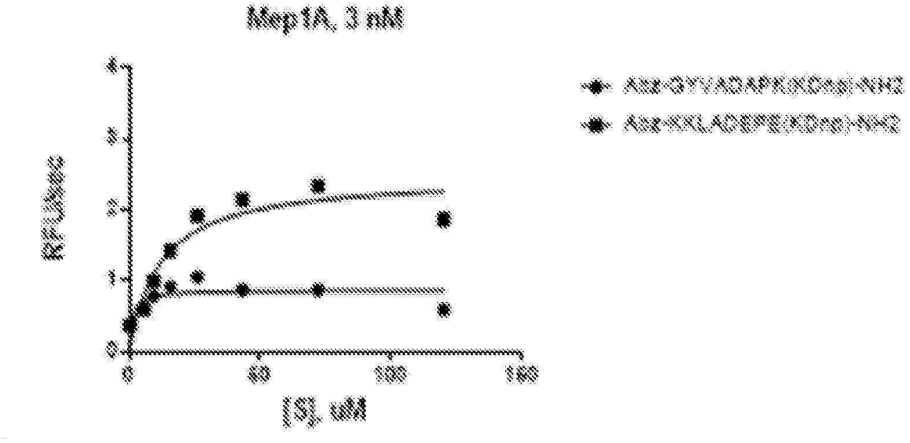
도면48c



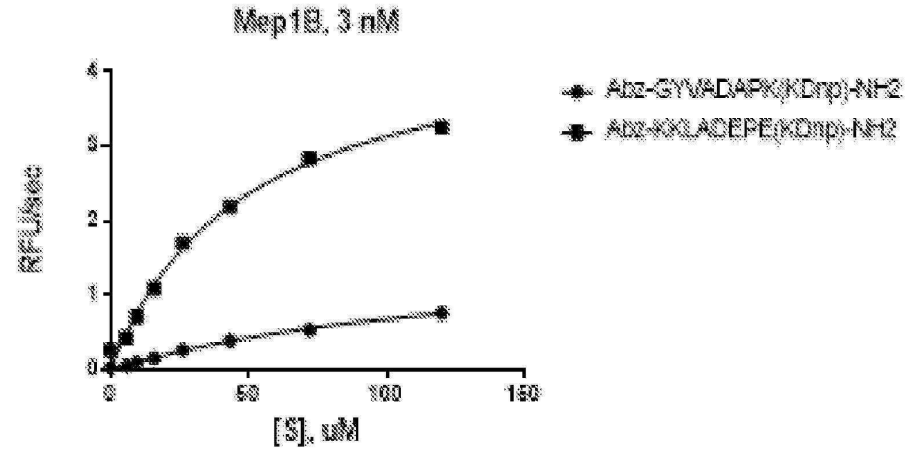
도면48d



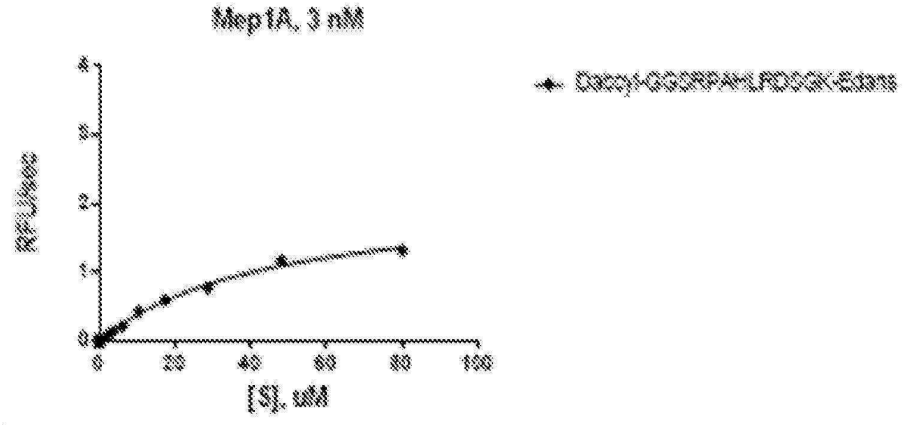
도면49a



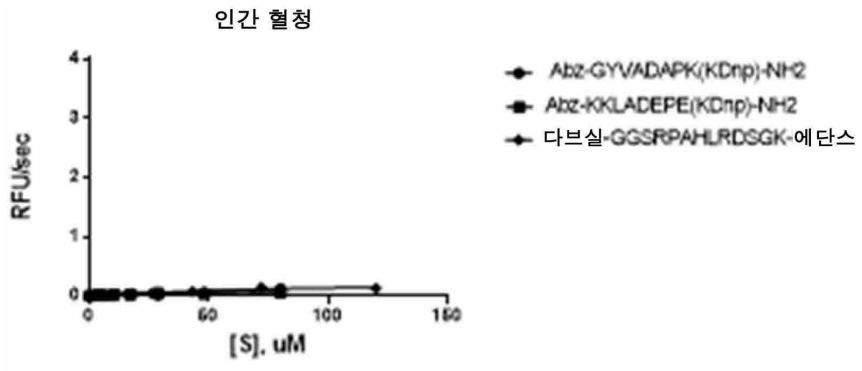
도면49b



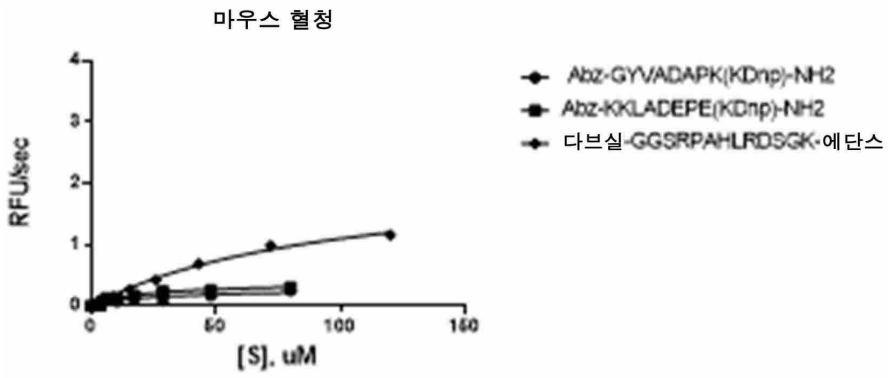
도면49c



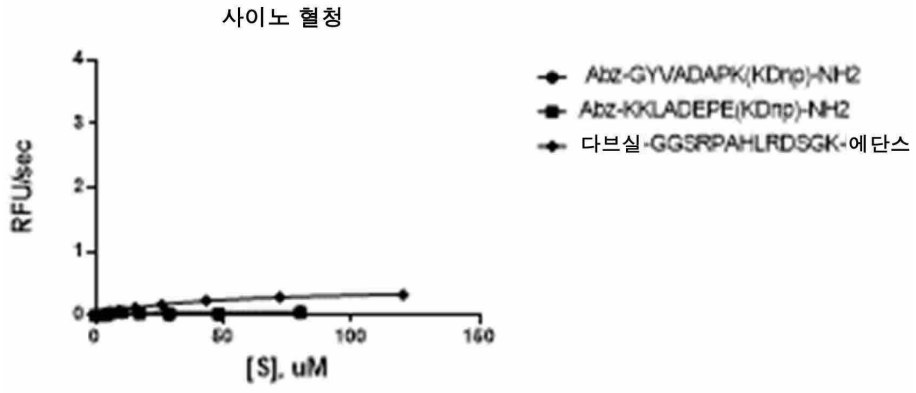
도면49d



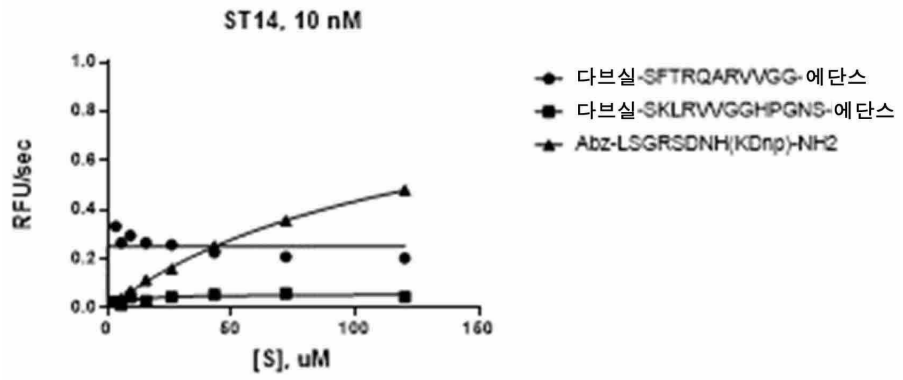
도면49e



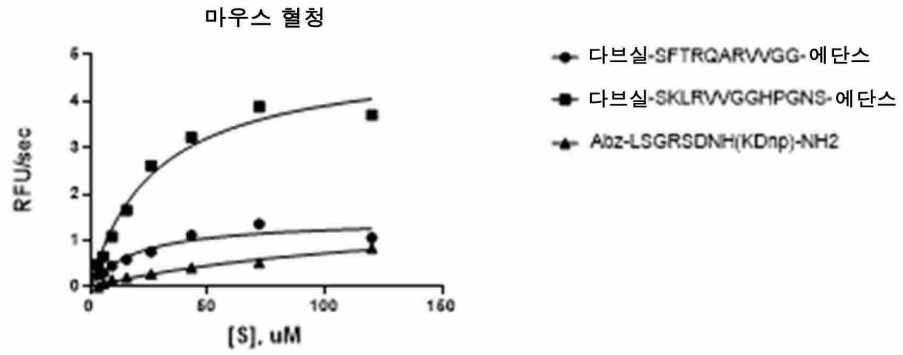
도면49f



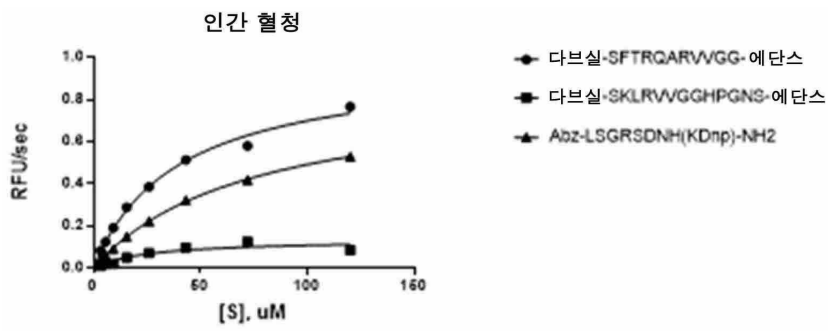
도면50a



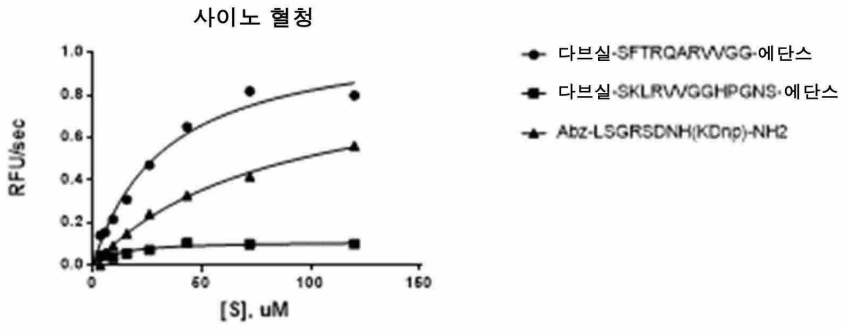
도면50b



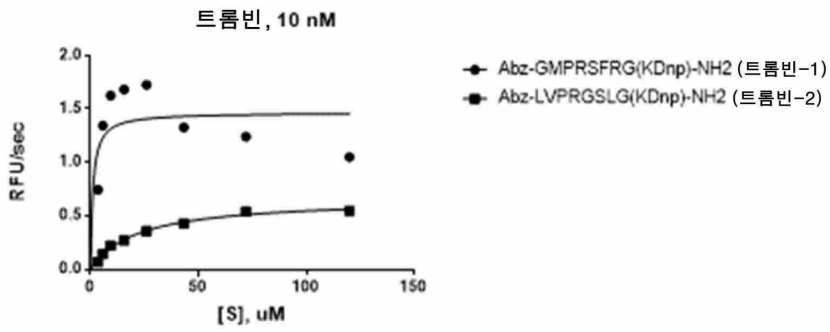
도면50c



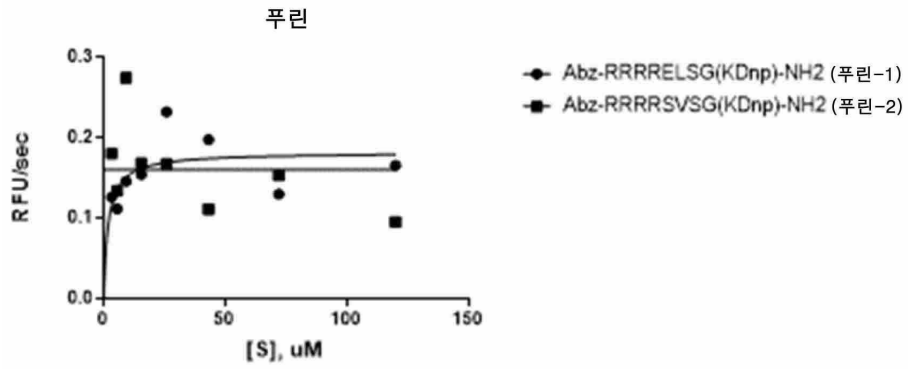
도면50d



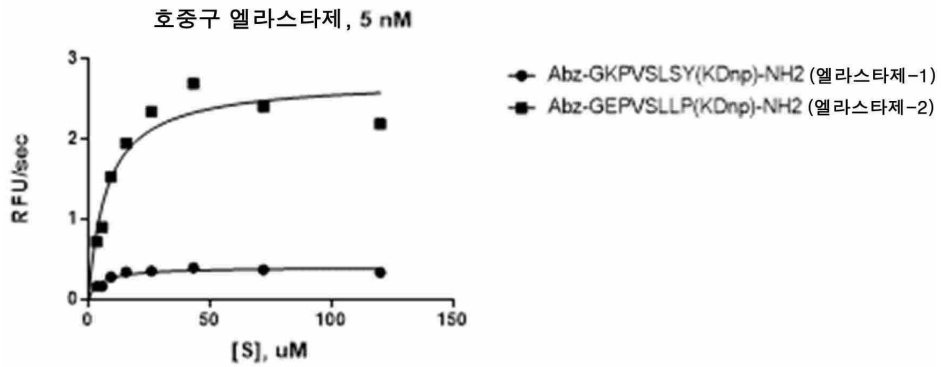
도면51a



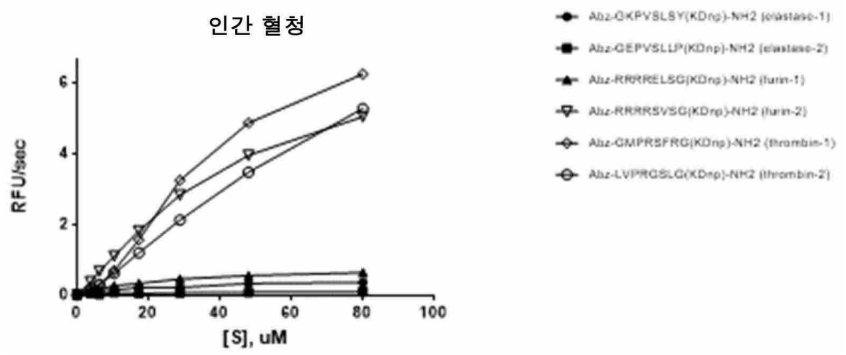
도면51b



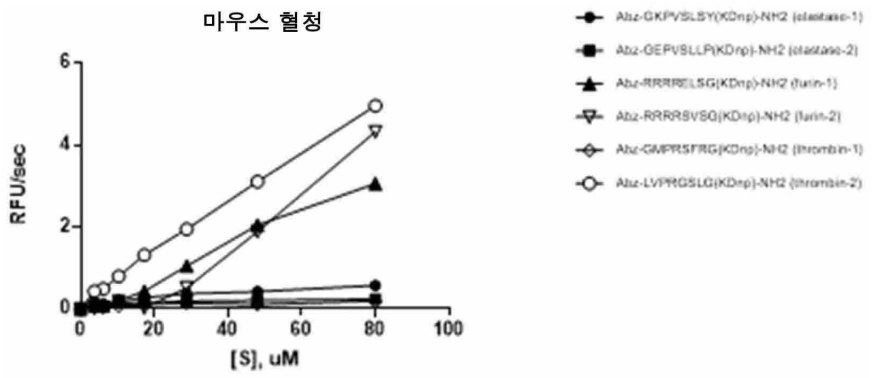
도면51c



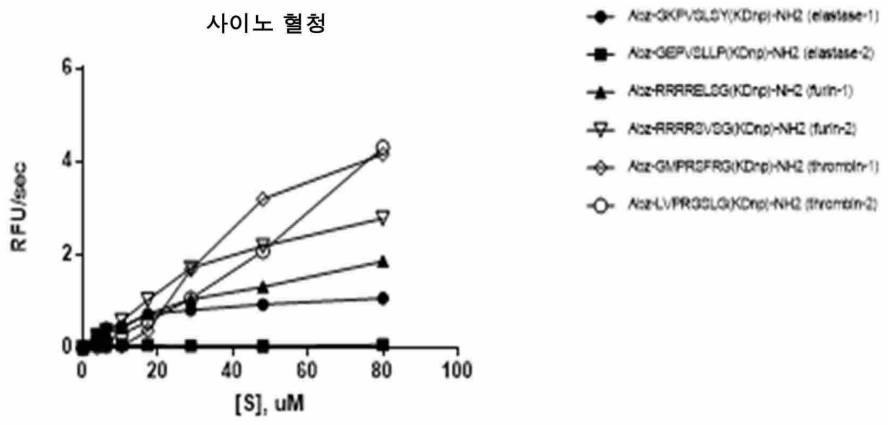
도면52a



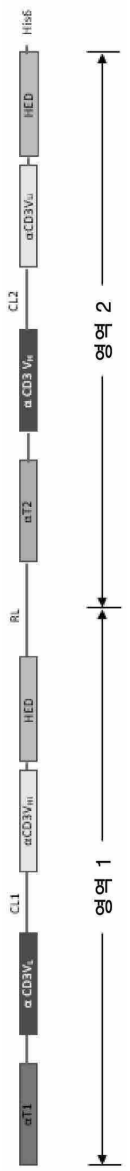
도면52b



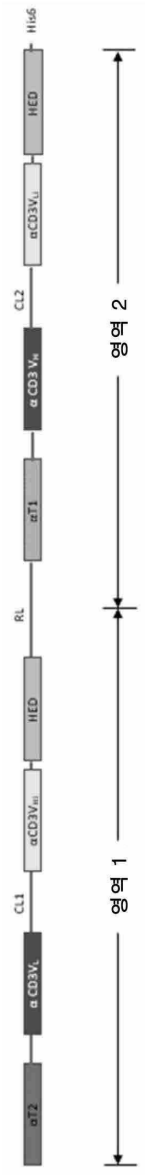
도면52c



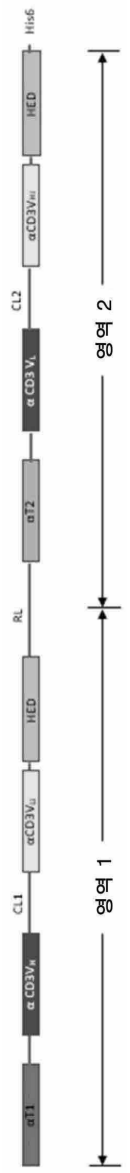
도면53a


His6
HED
αCD3VH
CL2
α CD3 VH
αT2
RL
HED
αCD3VH
CL1
α CD3VL
αT1
영역 2
영역 1

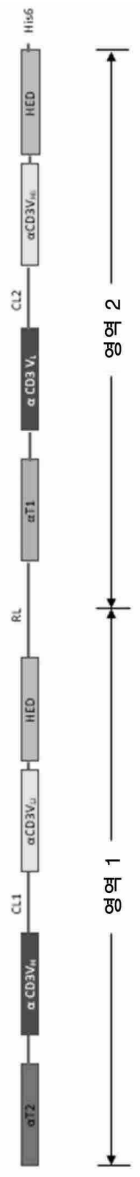
도면53b


His6
HED
αCD3VH
CL2
α CD3 VH
αT1
RL
HED
αCD3VH
CL1
α CD3VL
αT2
영역 2
영역 1

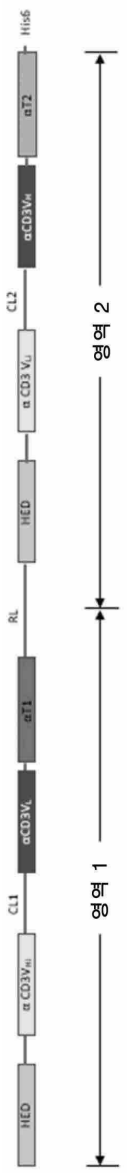
도면53c


His6
HED
αCD3VH
CL2
α CD3VL
αT2
RL
HED
αCD3VH
CL1
α CD3VL
αT1
영역 2
영역 1

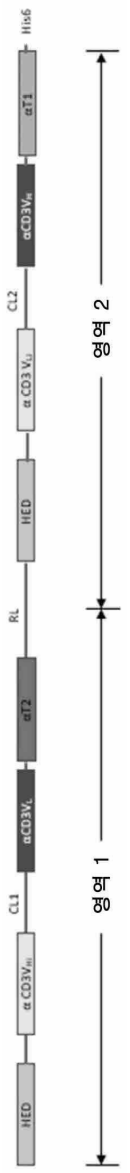
도면53d


His6
HED
αCD3V
CL2
α CD3 V
αT1
RL
HED
αCD3V
CL1
α CD3V
αT2
영역 2
영역 1

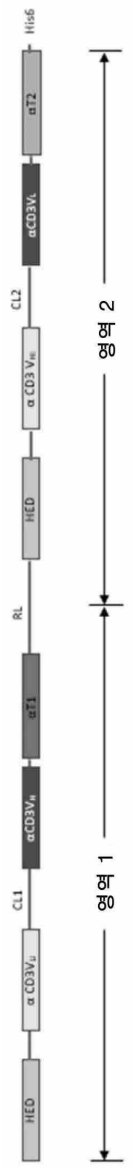
도면53e


His6
αT2
αCD3VH
CL2
α CD3 VL
HEO
RL
αT1
αCD3VL
CL1
α CD3VH
HEO
영역 2
영역 1

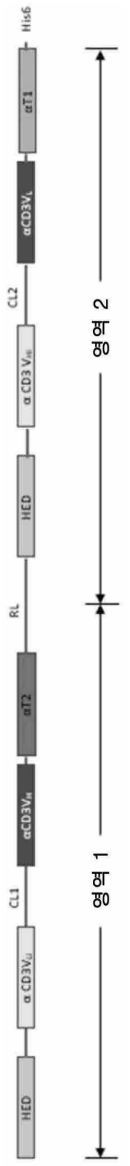
도면53f


His6
αT1
αCD3VH
CL2
α CD3 VL
HED
RL
αT2
αCD3VL
CL1
α CD3VH
HED
용액 2
용액 1

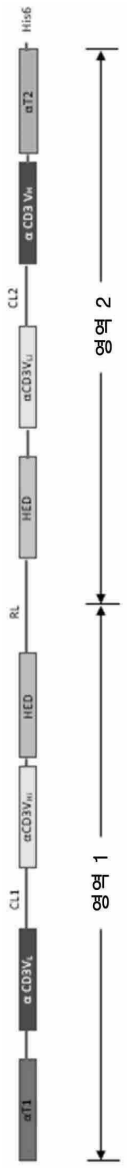
도면53g


His6
αT2
αCD3VL
CL2
α CD3 VH
HED
RL
αT1
αCD3VH
CL1
α CD3VL
HED
영역 2
영역 1

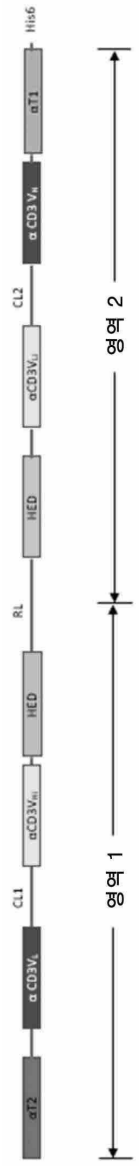
도면53h


His6
αT1
αCD3VL
CL2
α CD3VH
HED
RL
αT2
αCD3VH
CL1
α CD3VL
HED
영역 2
영역 1

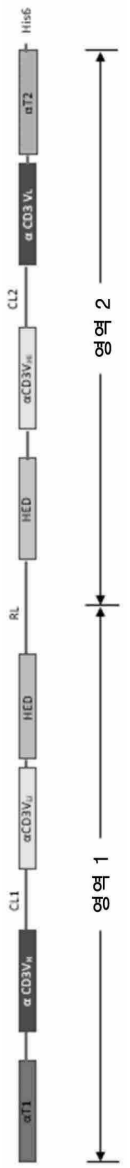
도면53i


His6
αT2
αCD3VH
CL2
αCD3VLI
HED
RL
HED
αCD3VHI
CL1
αCD3VL
αT1
형태 2
형태 1

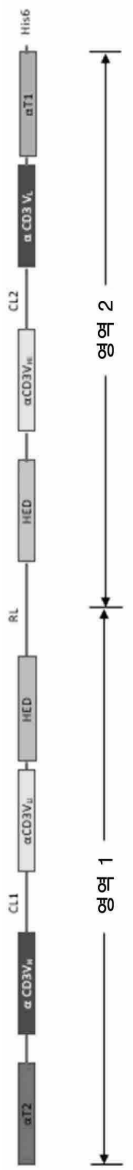
도면53j


His6
αT1
α CD3 V_H
CL2
αCD3V_H
HED
RL
HED
αCD3V_H
CL1
α CD3V_L
αT2
영역 2
영역 1

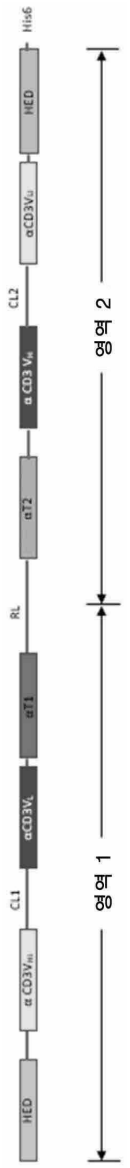
도면53k


His6
αT2
α CD3 VL
CL2
αCD3 VH
HED
RL
HED
αCD3 VH
CL1
α CD3 VK
αT1
형태 2
형태 1

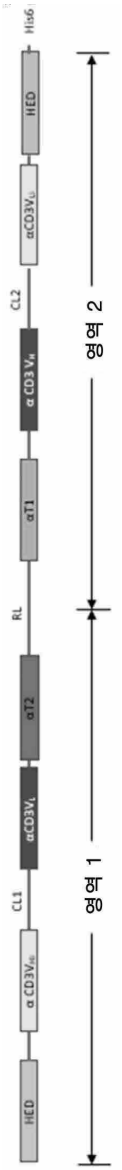
도면531


His6
αT1
α CD3 Vʟ
CL2
αCD3Vʜ
HED
RL
HED
αCD3Vʟ
CL1
α CD3Vʜ
αT2
영역 2
영역 1

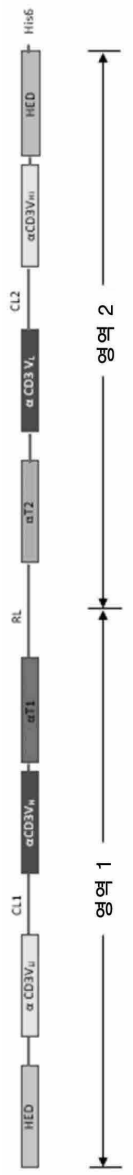
도면53m


His6
HED
αCD3Vα
CL2
α CD3 Vβ
αT2
RL
αT1
αCD3Vβ
CL1
α CD3Vβ
HED
영역 2
영역 1

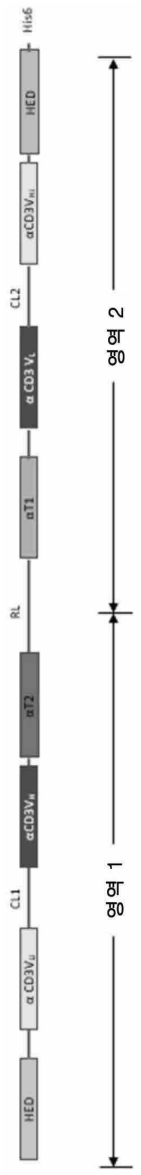
도면53n


His6
HED
αCD3V
CL2
α CD3 V
αT1
RL
αT2
αCD3V
CL1
α CD3V
HED
영역 2
영역 1

도면53o


His6
HED
αCD3Vαi
CL2
α CD3Vβ
αT2
RL
αT1
αCD3Vβ
CL1
α CD3Vα
HED
영역 2
영역 1

도면53p


His6
HED
αCD3Vh
CL2
α CD3 VL
αT1
RL
αT2
αCD3Vh
CL1
α CD3Vh
HED
영역 2
영역 1

프로덴트 1 - 38

Pro1 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – His10
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSHHHHHHHHHH 서열번호: 44

GAAGTCCAACTGGTGGAATCGGGCGGTGGACTCGTGCAGGCCGGAGGTTCCCTGCGCCTTTCCTGTGCGGCTTCGGGAAGAACCT
TCTCCTCGTATGCCATGGGATGGTTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGAGCGGGAATTCGTCGTGGCGATCAATTGGAGCTCCGGTTC
GACTTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTAGCCGGGACAATGCTAAGAACACCATGTATCTGCAGATGAACTC
ACTGAAACCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCGCTGGGTACCAGATCAATTCCGGAAACTACAACTTCAAGGACTACGA
GTACGACTACTGGGGTCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTTCCGAAGTGCAGCTCGT
CGAGTCCGGGGGGTGGACTGGTCCAACCGGGCGGATCACTGAAGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGATTCACCTTCAACAAGTACGC
CATGAACTGGGTCAGACAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCT
ACTACGCGGACAGCGTGAAGGATAGGTTCACCATCTCCCGGGACGACAGCAAGAACACTGCCTACCTCCAAATGAACAACCTCA
AGACCGAAGATACTGCGGTGTATTACTGCGTGCGCCACGGGAACTTCGGAAACAGCTACATCAGCTACTGGGCCTACTGGGGCC
AGGGCACTCTGGTGACCGTGTCATCCCACCATCACCACCACCATCATCACCATCAC 서열번호: 45

공개특허 10-2023-0041739

도면54b

Pro2 – aCD3 Vl – aEGFR D12 sdAb – His10
QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEY
YCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGD
STGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHHHHH
서열번호: 46

CAGACCGTGGTGACCCAGGAACCCTCACTGACCGTGTCCCCAGGAGGAACCGTGACCCTTACCTGTGGCTCCTCGACCGGTGCCG
TGACGTCCGGGAACTACCCCAACTGGGTCCAGCAAAAGCCGGGACAAGCCCCTCGGGGACTGATCGGGGGGACTAAGTTCCTGG
CCCCTGGCACTCCTGCCCGCTTCAGCGGCAGCCTCCTGGGAGGAAAAGCGGCCCTGACACTCTCGGGGGTGCAGCCTGAAGATG
AGGCCGAATACTACTGCGTGCTGTGGTACTCCAATCGCTGGGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGAGGAGGAG
GAAGCGGCGGAGGTTCCCAGGTCAAGCTGGAGGAATCGGGTGGAGGCTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCGGCTCACTTGCG
CCGCTTCCGGAAGGACTTCCCGGAGCTACGGGATGGGCTGGTTTCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAGAATTCGTGTCCGGAA
TTAGCTGGAGGGGCGACTCAACTGGATACGCGGACTCCGTCAAGGGCAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACACCG
TGGACTTGCAAATGAATTCCCTGAAGCCGGAGGACACTGCCATCTACTACTGTGCTGCGGCAGCAGGATCTGCCTGGTACGGCAC
CCTTTATGAATACGATTACTGGGGACAGGGAACCCAGGTCACGGTGTCGTCCCACCATCACCACCACCATCACCATCAC
서열번호: 47

도면54c

Pro3 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 scFv – aEGFR D12 sdAb – His10

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL
LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMG
WFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVT
VSSHHHHHHHHHH 서열번호: 48

GAAGTCCAACTGGTGGAATCGGGCGGTGGACTCGTGCAGGCCGGAGGTTCCCTGCGCCTTTCCTGTGCGGCTTCGGGAAGAACCT
TCTCCTCGTATGCCATGGGATGGTTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGAGCGGGAATTCGTCGTGGCGATCAATTGGAGCTCCGGTTC
GACTTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTAGCCGGGACAATGCTAAGAACACCATGTATCTGCAGATGAACTC
ACTGAAACCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCGCTGGTACCAGATCAATTCCGGAAACTACAACTTCAAGGACTACGA
GTACGACTACTGGGGTCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTTCCGAAGTGCAGCTCGT
CGAGTCCGGGGGTGGACTGGTCCAACCGGGCGGATCACTGAAGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGATTCACCTTCAACAAGTACGC
CATGAACTGGGTCAGACAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCT
ACTACGCGGACAGCGTGAAGGATAGGTTCACCATCTCCCGGGACGACAAGAACACTGCCTACCTCCAAATGAACAACCTCA
AGACCGAAGATACTGCGGTGTATTACTGCGTGCGCCACGGGAAACTTCGGAAACAGCTACATCAGCTACTGGGCCTACTGGGGCC
AGGGCACTCTGGTGACCGTGAGCTCAGGAGGAGGCGGCTCCGGAGGCGGAGGCTCAGGGGGAGGAGGTTCGCAGACCGTGGTG
ACCCAGGAACCCTCACTGACCGTGTCCCCAGGAGGAACCGTGACCCTTACCTGTGGCTCCTCGACCGGTGCCGTGACGTCCGGGA
ACTACCCCAACTGGTCCAGCAAAAGCCGGGACAAGCCCCTCGGGGACTGATCGGGGGGACTAAGTTCCTGGCCCCTGGCACTC
CTGCCCGCTTCAGCGGCAGCCTCCTGGGAGGAAAAGCGGCCCTGACACTCTCGGGGGTGCAGCCTGAAGATGAGGCCGAATACT
ACTGCGTGCTGTGGTACTCCAATCGCTGGGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGAGGAGGAAGCGGCGGAG
GTTCCCAGGTCAAGCTGGAGGAATCGGGTGGAGGCTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCGGCTCACTTGCGCCGCTTCCGGAA
GGACTTCCCGGAGCTACGGGATGGGCTGGTTTCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAGAATTCGTGTCCGGAATTAGCTGGAGGG
GCGACTCAACTGGATACGCGGACTCCGTCAAGGGCAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACACCGTGGACTTGCAAA
TGAATTCCCTGAAGCCGGAGGACACTGCCATCTACTACTGTGCTGCGGCAGCAGGATCTGCCTGGTACGGCACCCTTTATGAATA
CGATTACTGGGGACAGGGAACCCAGGTCACGGTGTCGTCCCACCATCACCCACCATCATCAC 서열번호: 49

도면54d

Pro4 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – Flag – aCD3 Vl – aEGFR D12 sdAb – His10
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSDYKDDDDKGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGK
AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGGGSGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQ
APGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSH
HHHHHHHHHH 서열번호: 50

GAAGTCCAACTGGTGGAATCGGGCGGTGGACTCGTGCAGGCCGGAGGTTCCCTGCGCCTTTCCTGTGCGGCTTCGGGAAGAACCT
TCTCCTCGTATGCCATGGGATGGTTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGAGCGGGAATTCGTCGTGGCGATCAATTGGAGCTCCGGTTC
GACTTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTAGCCGGGACAATGCTAAGAACACCATGTATCTGCAGATGAACTC
ACTGAAACCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCGCTGGGTACCAGATCAATTCCGGAAACTACAACTTCAAGGACTACGA
GTACGACTACTGGGGTCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTTCCGAAGTGCAGCTCGT
CGAGTCCGGGGGTGGACTGGTCCAACCGGGCGGATCACTGAAGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGATTCACCTTCAACAAGTACGC
CATGAACTGGGTCAGACAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCT
ACTACGCCGGACAGCGTGAAGGATAGGTTCACCATCTCCCGGGACGACAGCAAGAACACTGCCTACCTCCAAATGAACAACCTCA
AGACCGAAGATACTGCGGTGTATTACTGCGTGCGCCACGGGAACTTCGGAAACAGCTACATCAGCTACTGGGCCTACTGGGCC
AGGGCACTCTGGTGACCGTGTCCTCCGACTACAAGGACGATGACGATAAGGGCGGCCAGACCGTGGTGACCCAGGAACCCTCAC
TGACCGTGTCCCCAGGAGGAACCGTGACCCTTACCTGTGGCTCCTCGACCGGTGCCGTGACGTCCGGGAACTACCCCAACTGGGT
CCAGCAAAAGCCGGGACAAGCCCCTCGGGGACTGATCGGGGGGACTAAGTTCCTGGCCCCTGGCACTCCTGCCCGCTTCAGCGG
CAGCCTCCTGGGAGGAAAAGCGGCCCTGACACTCTCGGGGGTGCAGCCTGAAGATGAGGCCGAATACTACTGCGTGCTGTGGTA
CTCCAATCGCTGGGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGAGGAGGAAGCGGCGGAGGTTCCCAGGTCAAGCT
GGAGGAATCGGGTGGAGGCTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCGGCTCACTTGCGCCGCTTCCCGGAAGGACTTCCCGGAGCTA
CGGGATGGGCTGGTTTCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAGAATTCGTGTCCGGAATTAGCTGGAGGGGCGACTCAACTGGATA
CGCGGACTCCGTCAAGGGCAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACACCGTGGACTTGCAAATGAATTCCCTGAAGCC
GGAGGACACTGCCATCTACTACTGTGCTGCGGCAGCAGGATCTGCCTGGTACGGCACCCTTTATGAATACGATTACTGGGGACAG
GGAACCCAGGTCACGGTGTCGTCCCACCATCACCACCATCATCAC 서열번호: 51

도면54e

Pro5 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3 Vl – aCD3Vhi – ggggFlaggggs – aCD3V1 - aEGFR D12 sdAb - His6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP
SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKY
AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYW
GQGTLVTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP
ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTS
RSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYW
GQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 52

GAAGTGCAGCTCGTTGAGTCAGGCGGGGGTCTCGTTCAGGCGGGTGGTAGTCTCCGCTTGAGCTGCGCAGCTAGCGGCCGAACC
TTCTCATCTTACGCAATGGGTTGGTTTAGACAGGCCCCTGGAAAGGAAAGAGAATTCGTGGTTGCAATTAACTGGAGCAGCGGCT
CAACTTACTATGCCGATTCAGTGAAGGGCAGGTTCACCATAAGCCGAGACAATGCCAAAAACACCATGTACCTTCAAATGAATA
GCCTCAAACCTGAAGATACCGCCGTTTACTACTGTGCAGCTGGCTATCAAATAAACTCAGGGAATTATAATTTTAAGGACTATGA
GTACGATTACTGGGGTCAAGGCACCCAAGTAACTGTAAGTTCCGGTGGGGAGGCAGTGGTGGAGGGAGCGAAGTACAGTTGGT
CGAGTCTGGCGGGGGGGTTGGTTCAACCAGGTGGTTCTCTTAAACTTAGTTGCGCGGCATCCGGTTTCACTTTCAACAAATATGCA
ATGAATTGGGTTAGGCAAGCCCCCGGGAAGGGCCTCGAATGGGTAGCTAGGATTAGATCAAAATACAACAACTATGCTACTTAT
TACGCGGACAGTGTAAAGGACAGGTTTACCATCTCCGCGATGACTCTAAAAACACTGCGTATCTGCAAATGAATAACCTTAAG
ACCGAAGATACGGCCGTCTACTATTGTGTCCGGCATGGTAATTTTGGCAACTCATACATAAGCTATTGGGGCCAAG
GTACTCTGGTTACCGTAAGCAGCGGAGGAGGCGGCGACTACAAAGACGATGACGATAAAGGAGGTGGAAGTCAGACGGTGGTG
ACACAGGAGCCTTCCCTGACGGTATCCCCGGGAGGTACTGTTACTCTTACTTGTGGATCAAGCACAGGGGCAGTAACCTCTGGCA
ACTACCCAAACTGGGTACAACAGAAGCCAGGTCAGGCACCGCGAGGCTTGATAGGAGATTACAAAGACGACGACGACAAGGGC
ACTCCAGCAAGATTTTCAGGGAGCCTGCTCGGCGGTAAAGCAGCGCTGACCCTGAGCGGAGTCCAACCCGAAGATGAAGCGGAA
TATTACTGTGTCTTGTGGTATTCTAATCGGTGGGTATTCGGTGGTGGAACCAAGCTTACCGTGCTGGGTGGCGGTAGCGGTG
GCGGGAGTGAGGTTCAGCTTGTTGAATCAGGGGGAGGTCTGGTACAGCCAGGCGGAAGTTTGAAACTGAGTTGTGCAGCTTCTG
GATTTACGTTCAACAAATACGCCATGAATTGGGTGAGACAGGCACCGGGCAAGGGGCTTGAATGGGTCGCAAGGATCCGGTCCA
AGTACGACTACAAGGACGATGACGATAAGGCTGACTCTGTAAAAGACCGATTTACAATATCCAGAGACGATTCAAAAAACACTG
CGTATCTCCAGATGAACAATTTGAAAACAGAGGATACTGCGGTTTACTATTGTGTGAGACACGGCAACTTCGGCAACAGCTACAT

도면54f

CAGCTATTGGGCCTATTGGGGACAGGGCACTCTCGTAACGGTTTCATCCGGGGGAGGAGGAGACTACAAGGACGATGACGATAA
GGGCGGAGGCTCTCAGACGGTCGTAACTCAGGAGCCATCTCTCACTGTTAGCCCGGGCGGAACTGTTACTCTCACCTGTGGGAGC
AGTACTGGGGCGGTTACTTCCGGCAACTACCCTAACTGGGTTCAACAGAAGCCAGGTCAGGCACCAAGAGGTCTGATAGGCGGA
ACTAAATTCCTCGCCCCTGGTACCCCTGCACGATTCAGCGGATCCCTTTTGGGCGGCAAAGCGGCTCTTACACTTTCTGGAGTCCA
ACCGGAAGATGAGGCGGAATACTATTGTGTACTTTGGTATAGTAATCGCTGGGTATTCGGCGGCGGCACCAAACTCACTGTCCTT
GGAGGAGGAGGAAGCGGCGGAGGTTCCCAGGTCAAGCTGGAGGAATCGGGTGGAGGCTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCG
GCTCACTTGCGCCGCTTCCGGAAGGACTTCCCCGGAGCTACGGGATGGGCTGGTTTCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAATT
CGTGTCCGGAATTAGCTGGAGGGGCGACTCAACTGGATACGCGGACTCCGTCAAGGGCAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGC
CAAGAACACCGTGGACTTGCAAATGAATTCCCTGAAGCCGGAGGACACTGCCATCTACTACTGTGCTGCGGCAGCAGGATCTGC
CTGGTACGGCACCCTTTATGAATACGATTACTGGGGACAGGGAACCCAGGTCACGGTCTCGAGTCACCACCATCACCAC
서열번호: 53

도면54g

Pro6 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3Vlj - His6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARF
SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHHH 서열번호: 54

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
GAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATAGTGTAAAGGGACCGCTTTACTATCAGTAGAGATGACAGTAAGAACACGGCTTATTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGGTAATTTTGGGAATTCATATATAAGCTATTGGGCATACTGGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGCTCCCAGACTGTGGTAACA
CAGGAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCAATT
ACCCTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGATTACAAAGATGATGATAAGGGCGCACTC
CAGCGCGCTTTAGCGGTTCTCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATT
ATTGCGTGCTCTGGTATTCAAACCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGCATCATCATCACCAC
서열번호: 55

도면54h

Pro7 – aCD3Vhj – ggggFlaggggs – aCD3V1 - aEGFR D12 sdAb - His6
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ
MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGS
GGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQM
NSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 56

GAGGTTCAGCTTGTTGAATCAGGGGGAGGTCTGGTACAGCCAGGCGGAAGTTTGAAACTGAGTTGTGCAGCTTCTGGATTTACGT
TCAACAAATACGCCATGAATTGGGTGAGACAGGCACCGGGCAAGGGGCTTGAATGGGTCGCAAGGATCCGGTCCAAGTACGACT
ACAAGGACGATGACGATAAGGCTGACTCTGTAAAAGACCGATTTACAATATCCAGAGACGATTCAAAAAACACTGCGTATCTCC
AGATGAACAATTTGAAAACAGAGGATACTGCGGTTTACTATTGTGTGAGACACGGCAACTTCGGCAACAGCTACATCAGCTATT
GGGCCTATTGGGGACAGGGCACTCTCGTAACGGTTTCATCCGGGGGAGGAGGAGACTACAAGGACGATGACGATAAGGGCGGA
GGCTCTCAGACGGTCGTAACTCAGGAGCCATCTCTCACTGTTAGCCCGGGCGGAACTGTTACTCTCACCTGTGGGAGCAGTACTG
GGGCGGTTACTTCCGGCAACTACCCTAACTGGGTTCAACAGAAGCCAGGTCAGGCACCAAGAGGTCTGATAGGCGGAACTAAAT
TCCTCGCCCCTGGTACCCCTGCACGAATTCAGCGGATCCCTTTTGGGCGGCAAAGCGGCTCTTACACTTTCTGGAGTCCAACCGGA
AGATGAGGCGGAATACTATTGTGTACTTTGTATAGTAATCGCTGGGTATTCGGCGGCACCAAACTCACTGTCCTTGGAGGA
GGAGGAAGCGGCGGAGGTTCCCAGGTCAAGCTGGAGGAATCGGGTGGAGGCTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCGGCTCAC
TTGCGCCGCTTCCGGAAGGACTTCCCGGAGCTACGGGATGGGCTGGTTTCGGCAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAGAATTCGTGTC
CGGAATTAGCTGGAGGGGCGACTCAACTGGATACGCGGACTCCGTCAAGGGCAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGCCAAGAA
CACCGTGGACTTGCAAATGAATTCCCTGAAGCCGGAGGACACTGCCATCTACTACTGTGCTGCGGCAGGCAGGATCTGCCTGGTAC
GGCACCCTTTATGAATACGATTACTGGGGACAGGGAACCCAGGTCACGGTCTCGAGTCACCACCACCATCACCAC
서열번호: 57

도면54i

Pro8 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3Vl - His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG
SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 서열번호: 58

GAAGTCCAACTGGTGGAATCGGGCGGTGGACTCGTGCAGGCCGGAGGTTCCCTGCGCCTTTCCTGTGCGGCTTCGGGAAGAACCT
TCTCCTCGTATGCCATGGGATGGTTCCGCCAAGCCCCTGGAAAAGAGCGGGAATTCGTCGTGGCGATCAATTGGAGTTCCGGTTC
GACTTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATTAGCCGGGACAATGCTAAGAACACCATGTATCTGCAGATGAACTC
ACTGAAACCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCGCTGGGTACCAGATCAATTCCGGAAACTACAACTTCAAGGACTACGA
GTACGACTACTGGGGTCAGGGCACCCAGGTCACCGTGTCCAGCGGAGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTTCCGAAGTGGCAGCTCGT
CGAGTCCGGGGGGTGGACTGGTCCAACCGGGCGGATCACTGAAGCTGAGCTGCGCAGCCTCCGGATTCACCTTCAACAAGTACGC
CATGAACTGGGTCAGACAGGCACCCGGGAAGGGACTGGAATGGGTGGCCCGGATCAGGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCT
ACTACGCGGACAGCGTGAAGGATAGGTTCACCATCTCCCGGGACGACAGCAAGAACACTGCCTACCTCCAAATGAACAACCTCA
AGACCGAAGATACTGCGGTGTATTACTGCGTGCGCCACGGGAACTTCGGAAACAGCTACATCAGCTACTGGGCCTACTGGGGCC
AGGGCACTCTGGTGACCGTGAGTTCAGGAGGAGGCGGCGACTACAAGGACGATGACGATAAGGGAGGAGGTTCGCAGACCGTG
GTGACCCAGGAACCCTCACTGACCGTGTCCCCAGGAGGAACCGTGACCCTTACCTGTGGCTCCTCGACCGGTGCCGTGACGTCCG
GGAACTACCCCAACTGGGTCCAGCAAAAGCCGGGACAAGCCCCTCGGGGACTGATCGGGGGGAACTAAATTCCTCGCCCCTGGCA
CTCCTGCCCGCTTCAGCGGCAGCCTCCTGGGAGGAAAAGCGGCCCTGACACTCTCGGGGGTGCAGCCTGAAGATGAGGCCGAAT
ACTACTGCGTGCTGTGGTACTCCAATCGCTGGGTGTTTGGAGGGGGCACCAAGCTTACCGTGCTGCACCACCACCATCACCAC
서열번호: 59

도면54j

Pro8 MS - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – GGGLSGR/SDNHGGS – **aCD3V1 - His6**
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGLSGRSDNHGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL
GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHHH 서열번호: 60

GAGGTTCAACTGGTGGAATCAGGAGGCGGTTTGGTTCAGGCAGGAGGGTCATTGCGATTGTCATGTGCGGCGTCCGGCGGACT
TTCAGTTCTTACGCGATGGGTTGGTTTAGGCAAGCGCCGGGCAAAGAGAGGGAGTTTGTAGTGGCAATTAACTGGAGTTCTGGAT
CAACTTATTACGCTGATTCCGTCAAGGGACGCTTTACGATTAGCCGGGATAATGCAAAAAACACTATGTACCTTCAAATGAACTC
TCTGAAACCGGAGGACACCGCCGTCTACTATTGCGCGGCTGGTTATCAGATCAACTCTGGGAATTATAATTTCAAAGACTATGAA
TATGATTATTGGGGTCAAGGCACGCAAGTTACAGTTAGCAGCGGAGGCGGGGGGTCAGGTGGTGGGAGTGAAGTGCAATTGGTC
GAATCTGGAGGCGGCCTGGTCCAACCCGGGGGCTCATTGAAGTTGTCCTGTGCCGCAAGTGGATTTTACGTTCAATAAGTACGCTA
TGAACTGGGTGAGACAAGCCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGGCGCGCATAAGGTCAAAATACAATAACTACGCAACCTACT
ATGCCGATAGTGTAAAAGACAGATTCACCATTTCTCGAGACGATTCTAAAAATACCGCGTATCTTCAAATGAATAATTTGAAGAC
CGAGGATACAGCAGTGTATTACTGTGTTAGACATGGCAACTTTGGGAACTCTTACATATCTTATTGGGCGTATTGGGGACAAGGG
ACCCTGGTGACAGTAAGTAGCGGAGGCGGACTGTCCGGGCGAAGCGACAACCATGGGGGCAGTCAGACAGTGGTAACGCAAGA
ACCGAGTCTCACTGTATCACCAGGAGGTACAGTGACCCTCACATGCGGATCCTCCACGGGGGCAGTCACACTCTGGTAATTATCCA
AATTGGGTTCAGCAGAAGCCAGGACAAGCTCCACGAGGATTGATTGGCGGGACAAAATTTCTGGCCCCAGGAACGCCGGCCAGG
TTTAGTGGTAGCCTGCTTGGAGGTAAAGCGGCGCTGACGCTTTCCGGCGTACAACCTGAAGACGAGGCAGAGTACTACTGTGTAC
TCTGGTACTCTAACAGGTGGGTGTTCGGAGGTGGAACCAAACTCACCGGTTTTGCATCACCATCATCATCAT 서열번호: 61

도면54k

Pro8 ML - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – GGGSGGSGLSGR/SDNHGSGGSGGS – **aCD3V1 - His6**
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN
WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTL
VTVSSGGGSGGGSGLSGRSDNHGSGGSGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG
TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHHH 서열번호: 62

GAGGTTCAACTGGTGGAATCAGGAGGCGGTTTGGTTCAGGCAGGAGGGTCATTGTCGATTGTCATGTGCGGCGTCCGGGCGGACT
TTCAGTTCTTACGCGATGGGTTGGTTTAGGCAAGCGCCGGGCAAAGAGAGGGAGTTTGTAGTGGCAATTAACTGGAGTTCTGGAT
CAACTTATTACGCTGATTCCGTCAAGGGACGCTTTACGATTAGCCGGGATAATGCAAAAAACACTATGTACCTTCAAATGAACTC
TCTGAAACCGGAGGACACCGCCGTCTACTATTGCGCGGCTGGTTATCAGATCAACTCTGGGAATTATAATTTCAAAGACTATGAA
TATGATTATTGGGGTCAAGGCACGCAAGTTACAGTTAGCAGCGGAGGCGGGGGGTCAGGTGGTGGGAGTGAAGTGCAATTGGTC
GAATCTGGAGGCGGCCTGGTCCAACCCGGGGGCTCATTGAAGTTGTCCTGTGCCGCAAGTGGATTTACGTTCAATAAGTACGCTA
TGAACTGGGTGAGACAAGCCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGGCGCGCATAAGGTCAAAATACAATAACTACGCAACCTACT
ATGCCGATAGTGTAAAAGACAGATTCACCATTTCTCGAGACGATTCTAAAAATACCGCGTATCTTCAAATGAATAATTTGAAGAC
CGAGGATACAGCAGTGTATTACTGTGTTAGACATGGCAACTTTGGGAACTCTTACATATCTTATTGGGCGTATTGGGGACAAGGG
ACCCTGGTGACAGTAAGTAGCGGAGGCGGGGAGCGGGGGATCTGGACTTAGTGGCCGGTCAGATAATCATGGAAGCGGCGGATC
AGGGGGCAGTCAGACAGTGGTAACGCAAGAACCGAGTCTCACTGTATCACCAGGAGGTACAGTGACCCTCACATGCGGATCCTC
CACGGGGGCAGTCACACTCTGGTAATTATCCAAATTGGGTTCAGCAGAAGCCAGGACACAAGCTCCACGAGGATTGATTGGCGGGAC
AAAATTTCTGGCCCCAGGAACGCCGGCCAGGTTTAGTGGTAGCCTGCTTGGAGGTAAAGCGGCGCTGACGCTTTCCGGCGTACA
ACCTGAAGACGAGGCAGAGTACTACTGTGTACTCTGGTACTCTAACAGGTGGGTGTTCGGAGGTGGAACCAAACTCACGGTTTTG
CATCACCATCATCATCAT 서열번호: 63

도면541

Pro9 – aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 – ggggFlagggs – aCD3Vhj – His6
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM
NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSHHHHHH 서열번호: 64

CAAGTCAAACTTGAAGAAAGTGGTGGTGGATCCGTGCAAACAGGCGGATCCCTGCGCCTGACGTGTGCGGCGTCAGGAAGGACT
TCTAGGTCATACGGTATGGGTTGGTTCAGGCAAGCCCCTGGGAAGGAGAGGGAGTTCGTTTCAGGCATCAGCTGGAGGGGAGAC
TCTACTGGCTACGCAGACAGCGTCAAAGGCAGATTTACAATCAGCAGAGACAATGCGAAGAACACTGTTGACCTGCAAATGAAC
AGCTTGAAACCAGAAGATACAGCTATCTACTATTGCGCTGCCGCAGCCGGATCAGCCTGGTACGGCACGCTGTATGAGTATGATT
ATTGGGGACAAGGCACGCAGGTAACAGTCAGCTCTGGCGGTGGGGGGAGCGGGGGGTGGAAGTCAAACCGTCGTTACTCAGGAA
CCATCACTGACTGTGTCTCCTGGGGGGCACTGTAACTCTTACGTGTGGTTCATCTACAGGCGCTGTCACCAGTGGCAACTATCCTAA
CTGGGTCCAGCAGAAGCCTGGTCAGGCTCCTCGGGGGGCTTATTGGAGGTACAAAGTTCCTTGCTCCGGGCACACCCGCAAGGTTT
AGCGGGTCATTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACTCTTTCCGGCGTGCAACCAGAAGATGAAGCCGAATATTATTGCGTGCTGT
GGTACTCCAATCGATGGGTCTTTGGTGGGACTAAGCTGACAGTCCTTGGGGGCGGCGGGGACTATAAAGATGATGATA
AGGGGGGTGGGTCCGAGGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGGGGGCCTTGTGCAACCTGGGGGTTCCCTGAAGCTCAGCTGTGCCG
CTTCAGGTTTCACATTCAATTAAGTACGCCATGAACTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGTAAGGGTCTTGAATGGGTCGCTAGAATACG
CAGTAAGTACGACTACAAAGACGATGACGACAAAGCGGACTCAGTAAAAGACCGCTTTACGATAAGTCGCGACGATTCCAAGA
ACACGGCGTATCTCCAAATGAACAATCTTAAAACGGAGGACACAGCAGTCTACTACTGTGTCCGCCACGGCAATTTCGGTAATA
GTTACATCAGTTATTGGGCCTACTGGGGCCAGGGTACTCTCGTGACTGTCTCATCACATCACCACCCACCATCAC 서열번호: 65

도면54m

Pro10 – aCD3Vli – ggggFlaggggs – aCD3Vh – aEGFR G8 sdAb – His6

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA
EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS
GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQ
MNSLKPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 66

CAGACGGTGGTCACTCAAGAACCTTCCTTGACTGTATCTCCGGGCGGGACAGTCACTCTTACGTGTGGATCAAGCACTGGCGCGG
TTACTAGTGGCAACTACCCTAATTGGGTACAGCAGAAACCGGGCCAAGCGCCGAGAGGTCTGATTGGGGATTATAAGGATGACG
ACGACAAGGGTACGCCAGCACGCTTTTCTGGGTCCTTGCTCGGTGGAAAGGCAGCCCTGACTCTCAGTGGCGTTCAGCCGGAGG
ACGAGGCTGAATATTATTGCGTCTTGTGGTACTCCAACAGGTGGGTCTTCGGGGGCGGTACAAAGTTGACCGTCCTCGGGGGCGG
AGGCGACTATAAAGACGATGATGACAAAGGTGGTGGTTCAGAAGTGCAGCTTGTGGAGAGCGGGGGTGGTCTGGTGCAACCGG
GAGGCTCTCTCAAGCTCAGTTGCGCAGCATCTGGGTTTACTTTCAACAAATACGCGATGAACTGGGTTAGGCAGGCTCCGGGTAA
GGGGCTCGAATGGGTTGCCAGAATCCGGTCTAAGTATAACAACTATGCTACTTATTACGCTGACAGTGTAAAGGATCGCTTTACT
ATCTCCCGAGATGATTCCAAGAACACGGCGTATTTGCAGATGAACAATTTGAAGACGGAGGATACCGCTGTTTACTATTGTGTTC
GGCATGGGAATTTCGGAAACTCCTATATAAGTTACTGGGCATACTGGGGTCAAGGCACACTCGTGACTGTAAGTTCTGGGGGCG
GTGGAAGCGGAGGGGGATCAGAGGTGCAACTCGTTGAGAGCGGCGGGGGCTTGGTACAGGCAGGGGGGTCACTCAGGCTCTCTT
GTGCGGCCTCAGGGAGAACTTTCAGTTCATATGCGATGGGTTGGTTTAGGCAGGCTCCTGGTAAAGAAAGAGAATTTGTCGTGGC
AATCAATTGGAGTTCCGGTTCCACGTATTATGCGGATAGCGTTAAGGGCAGATTCACGATAAGTAGGGATAACGCGAAAAACAC
CATGTACCTGCAAATGAATTCTCTTAAACCGGAGGACACAGCGGTTTATTACTGTGCGGCCGGATACCAAATCAACAGCGGTAAT
TATAACTTCAAAGACTACGAATATGATTACTGGGGGCAGGGGACTCAGGTAACTGTTAGTTCACACCATCACCATCATCAT
서열번호: 67

도면54n

Pro11 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl – ggggFlaggggs – aCD3Vh – His6

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN
NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSHHHHHH 서열번호: 68

CAGGTCAAACTCGAAGAGTCTGGAGGAGGAAGTGTGCAGACGGGCGGTAGCCTGCGCCTTACTTGCGCGGCTTCAGGCCGAACA
TCCAGATCATACGGAATGGGATGGTTTAGACAAGCGCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTTTCAGGAATATCATGGCGGGGAGAT
TCAACAGGGTATGCCGACAGCGTCAAAGGACGCTTCACTATTAGCAGAGACAATGCAAAAAATACTGTAGACCTTCAGATGAAT
TCCCTGAAGCCGGAGGATACGGCTATTTACTATTGCGCGGCTGCTGCCGGGTCAGCCTGGTACGGGACATTGTATGAATATGATT
ATTGGGGGCAAGGAACCCAAGTTACAGTTAGCAGTGGGGGTGGGGGCAGTGGAGGTGGTTCCCAAACGGTGGTGACTCAAGAA
CCATCCCTGACTGTTAGTCCGGGAGGGACCGTAACTCTCACTTGTGGTTCATCCACAGGAGCCGTGACGTCCGGTAACTATCCGA
ACTGGGTACAACAAAAGCCGGGCCAAGCACCCCGAGGTCTGATTGGTGGGACAAAGTTTCTGGCCCCTGGGACACCCGCTCGGT
TCTCAGGGTCCCTCCTGGGCGAAAGGCCGCGCTTACGTTGTCCGGCGTGCAGCCTGAAGATGAGGCAGAATACTATTGTGTGCT
TTGGTACTCTAATAGGTGGGTTTTTGGTGGGGGTACCAAGTTGACTGTCCTGGGTGGAGGGGGAGACTATAAAGACGATGACGA
CAAAGGTGGAGGAAGTGAGGTGCAACTCGTAGAAAGTGGGGGCGGACTTGTTCAACCAGGGGGCAGCCTGAAGCTGTCTTGTGC
AGCAAGTGGGTTCACCTTTAATAAATACGCAATGAATTGGGTGAGACAGGCCCCAGGCAAGGGCCTTGAGTGGGTCGCGCGAAT
ACGAAGCAAGTACAATAACTATGCTACATACTATGCGGACTCTGTTAAGGACCGATTCACCATCAGTCGAGATGACTCTAAAAAT
ACGGCGTACCTCCAAATGAATAACCTCAAAACGGAAGACACGGCGGTGTATTACTGTGTTAGGCATGGCAACTTTGGTAATAGC
TACATTAGCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGCACCTTGGTTACTGTTAGTTCCCATCACCATCATCACCATCATCAC 서열번호: 69

도면540

Pro12 – aCD3Vhj – ggggFlaggggs – aCD3Vl – aEGFR G8 sdAb – His6
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ
MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGS
GGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQ
MNSLKPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 70

GAAGTGCAGCTGGTAGAGAGCGGTGGTGGGTTGGTGCAGCCTGGTGGTAGCTTGAAATTGTCATGTGCGGCATCTGGGTTTACTT
TTAATAAGTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAAGCGCCTGGTAAAGGTCTTGAGTGGGTCGCCAGAATACGGTCTAAATATGATT
ACAAAGATGACGACGACAAGGCCGACAGCGTGAAAGACCGCTTTACAATAAGTAGGGATGACAGTAAAAACACCGCTTATTTGC
AAATGAATAACCTTAAGACGGAGGACACTGCTGTATATTATTGTGTAAGGCATGGCAACTTCGGGAATTCATACATTTCATATTG
GGCATACTGGGGTCAAGGCACGCTCGTAACGGTCAGTTCCGGCGGCGGGGGAGACTATAAGGATGATGACGACAAGGGCGGAG
GTTCCCAGACAGTCGTCACGCAAGAACCCAGCCTTACAGTTTCTCCTGGCGGTACAGTAACATTGACCTGTGGCAGCAGCACTGG
TGCGGTGACATCTGGTAATTACCCAAACTGGGTTCAGCAAAAGCCTGGCCAAGCCCCAAGAGGACTGATTGGTGGAACCAAGTT
CCTGGCCCCTGGCACACCGGCGAGATTTTCCGGGTCATTGTTGGGGGGTAAAGCTGCGCTGACTTTGTCTGGTGTTCAACCTGAA
GATGAAGCCGAATATTATTGTGTCTTGTGGTACAGTAATAGATGGGTGTTTGGTGGGGGGACTAAGCTAACGGTCCTTGGCGGAG
GGGGATCTGGTGGAGGATCTGAGGTGCAACTTGTTGAGAGCGGCGGAGGACTTGTTCAGGCCGGAGGCTCACTTCGCCTTAGCT
GTGCTGCTAGTGGAAGAACGTTCAGTTCTTACGCTATGGGATGGTTTAGACAAGCTCCAGGAAAAGAAAGGGAGTTCGTCGTGG
CTATAAATTGGTCTTCCGGGAGTACATATTACGCCGACAGCGTCAAAGGGAGATTTACGATCTCTCGGGACAACGCTAAAAACA
CGATGTACCTGCAAATGAATAGCTTGAAACCCGAGGATACCGCTGTGTACTACTGCGCCGCCGGGTATCAGATCAACAGTGGTA
ACTATAACTTCAAGGACTACGAGTACGACTACTGGGGCCAGGGAACTCAGGTCACCGTGAGTTCTCATCACCACCATCACCAC
서열번호: 71

도면54p

Pro14 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vh - ggggFlaggggs – aCD3Vlj – His6
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQ
APGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVS
SGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSL
LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHHH 서열번호: 72

CAAGTCAAGTTGGAAGAGTCCGGTGGTGGTTCAGTACAGACCGGCGGTCTCTCCGACTTACGTGTGCCGCAAGCGGACGAACA
TCCAGGTCCTATGGCATGGGTTGGTTTCGCCAGGCTCCAGGGAAGGAACGCGAGTTCGTCAGTGGGATTAGTTGGCGAGGTGACT
CCACTGGGTACGCAGATTCAGTTAAAGGCCGCTTCACCATCTCACGAGACAATGCTAAGAATACAGTTGATCTCCAAATGAATAG
TCTCAAACCCGAAGATACAGCTATCTATTATGTGCGGCTGCCGCAGGGTCAGCCTGGTATGGAACTTTGTATGAATACGACTAT
TGGGGGCAGGGGACGCAAGTTCCTCCGGTGGAGGTGGATCAGGGGGAGGCTCCGAGGTGCAACTCGTAGAGTCCGGT
GGCGGACTCGTCCAGCCTGGCGGATCACTGAAGTTGTCATGCGCGGCTAGTGGTTTCACTTTCAATAAATACGCCATGAATTGGG
TACGCCAAGCGCCTGGGAAGGGACTTGAATGGGTGGCGAGAATCCGCTCCAAATATAATAACTACGCTACGTATTATGCAGACT
CTGTCAAGGATCGGTTCACAATATCCAGGGACGACAGTAAAAACACCGCTTACCTTCAGATGAACAATTTGAAGACGGAAGATA
CCGCGGTGTATTATTGTGTACGCCATGGTAATTTTGGTAACTCCTATATTTCTTACTGGGCCTACTGGGGACAAGGAACTCTGGTC
ACTGTGTCATCTGGTGGGGGAGGCGACTACAAAGATGATGACAAAGGAGGAAGCCAAACAGTAGTAACCCAGGAACC
TAGTCTTACTGTCAGTCCTGGTGGTACGGTAACCTTGACGTGTGGTTCCAGCACGGGAGCAGTGACTTCAGGCAACTATCCTAAC
TGGGTACAACAGAAACCCGGACAAGCACCACGAGGATTGATTGGTGACTACAAAGACGACGACGATAAAGGCACCCCGCTAG
GTTCTCTGGTAGTCTTTTGGGAGGCAAGGCAGCGTTGACACTCTCAGGGGTGCAACCCGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTA
CTGTGGTACTCAAATAGATGGGTGTTTGGCGGGGGCACACAAAACTTACTGTATTGCATCACCATCACCACCAC 서열번호: 73

도면54q

Pro15 – aEGFR G8 sdAb – hOKT3 Vh – ggggFlaggggs – hOKT3Vl - His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRYTMH
WVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPVTVSSGG
GGDYKDDDDKGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMNWYQQTPGKAPKRWIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTI
SSLQPEDIATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLQITRHHHHHH 서열번호: 74

GAGGTTCAGTTGGTGGAGTCAGGTGGGGGCTTGGTTCAAGCAGGTGGAAGTCTGCGGCTTTCCTGTGCCGCTAGTGGTCGGACCT
TCAGTTCATATGCTATGGGATGGTTCCGGCAAGCCCCGGGCAAGGAGCGCGAGTTTGTCGTAGCGATTAATTGGTCATCAGGGTC
TACGTATTACGCGGATTCCGTTAAGGGCAGGTTCACAATATCCCGGGACACAACGCCAAGAATACCATGTATCTTCAAATGAACTCC
CTTAAACCAGAGGATACTGCTGTTTTATTACTGCGCGGCTGGGTATCAAATAAACAGCGGGAACTACAACTTCAAAGACTATGAGT
ACGACTACTGGGGTCAGGGAACCCAAGTCACTGTGAGTTCAGGTGGAGGCGGAAGCGGAGGCGGTTCCCAAGTGCAACTGGTTC
AGTCCGGAGAGGCGTGGTTCAGCCCGGGCGAAGCCTCAGGCTGTCTTGTAAAGCATCCGGATATACATTCACCAGGTACACCA
TGCACTGGGTGAGACAAGCACCTGGTAAGGGCCTTGAGTGGATCGGATACATAAACCCAAGTCGAGGATACACCAATTACAATC
AAAAGGTCAAAGACAGGTTCACGATCTCACGAGATAATTCAAAAAACACTGCGTTCCTGCAAATGGATAGCCTGCGGCCTGAGG
ATACGGGTGTGTACTTCTGTGCACGCTACTATGATGACCACTACTGTCTTGATTACTGGGGACAAGGGACCCCGGTGACGGTATC
CTCCGGGGGAGGCGGCGACTACAAAGATGACGACGATAAAGGGGGAGGCTCCGACATTCAAATGACCCAATCTCCCAGTAGTCT
GAGTGCTTCCGTCGGTGACCGGGTTACAATAACGTGCTCAGCGTCCTCTTCTGTCTCTTACATGAATTGGTACCAGCAAACCCCCG
GCAAAGCCCCTAAGAGATGGATCTATGATACCTCCAAATTGGCGTCTGGCGTGCCCTCCCGATTCAGTGGGTCTGGATCAGGTAC
GGACTACACCTTCACAATTTCCTCATTGCAGCCAGAAGATATAGCAACCTACTACTGTCAACAATGGTCCTCAAATCCCTTTACCT
TCGGGCAAGGAACCAAGCTCCAAATCACGCGGCACCACCACCATCACCAC 서열번호: 75

도면54r

Pro16 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vlj – aHSA (10GE) - His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFS
GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG
MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 76

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCAGTAGAGATGACAGTAAGAACACGGCTTATTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGCAAATTTTGGGAATTCATATATAAGGCTATTGGGCATACTGTGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGCTCCCAGACTGTGGTAACA
CAGGAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCAATT
ACCCTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGATTACAAAGATGATGATAAGGGCACTC
CAGCGCGCTTTAGCGGATCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATT
ATTGCGTGCTCTGGTATTCAAACCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGG
ATCAGAAGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCTAGCGGCTTT
ACCTTCTCTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGC
GAGATACACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAA
TAGTCTGAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACT
GTTAGCAGTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 77

도면54s

Pro17 – aHSA (10GE) – aCD3Vhj – ggggFlaggggs – aCD3Vl (2B2) - aEGFR D12 sdAb - His6
EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP
EDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARI
RSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGDYKDD
DDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ
PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVS
GISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSHHHHHH
서열번호: 78

GAAGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCTAGCGGCTTTACCT
TCTCTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAGA
TACACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAGT
CTGAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTTA
GCAGTGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATCAGAGGTTCAGCTTGTTGAATCAGGGGGAGGTCTGGTACAGCCAGGCGGAAGT
TTGAAACTGAGTTGTGCAGCTTCTGGATTTACGTTCAACAAATACGCCATGAATTGGGTGAGACAGGCACCGGGCAAGGGGCTT
GAATGGGTCGCAAGGATCCGGTCCAAGTACGACTACAAGGACGATGACGATAAGGCTGACTCTGTAAAAGACCGATTTACAATA
TCCAGAGACGATTCAAAAAACACTGCGTATCTCCAGATGAACAATTTGAAAACAGAGGATACTGCGGTTTACTATTGTGTGAGA
CACGGCAACTTCGGCAACACAGCTACATCAGCTATTGGGCCTATTGGGGACAGGGCACTCTCGTAACGGTTTCATCCGGGGGAGGA
GGAGACTACAAGGACGATGACGATAAGGGCGGAGGCTCTCAGACGGTCGTAACTCAGGAGCCATCTCTCACTGTTAGCCCGGGC
GGAACTGTTACTCTCACCTGTGCTAGCAGTACTGGGGCGGTTACTTCCGGCAACTACCCTAACTGGGTTCAACAGAAGCCAGGTC
AGGCACCAAGAGGTCTGATAGGCGGAACTAAATTCCTCGTCCCTGGTACCCCTGCACGATTCAGCGGTTCCCTTTTGGGCGGCAA
AGCGGCTCTTACACTTTCTGGAGTCCAACCGGAAGATGAGGCGGAATACTATTGTACCCTTTGGTATAGTAATCGCTGGGTATTC
GGCGGCGGCACCAAACTCACTGTCCTTGGAGGAGGAAGCGGCGGAGGTTCCCAGGTCAAGCTGGAGGAATCCGGGTGGAGG
CTCAGTGCAGACAGGAGGTAGCCTCCGGCTCACTTGCGCCGCTTCCGGAAGGACTTCCCGGAGCTACGGGATGGGCTGGTTTCGG
CAAGCCCCCGGAAAGGAGAGAAGAATTCGTGTCCGGAATTAGCTGGAGGGGCGACTCCAACTGGATACGCGGACTCCGTCAAGGG
CAGATTCACTATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACACCGTGGACTTGCAAATGAATTCCCTGAAGCCGGAGGACACTGCCATCTA
CTACTGTGCTGCGGCAGCAGGATCTGCCTGGTACGGCACCCTTTATGAATACGATTACTGGGGACAGGGAACCCAGGTCACGGTC
TCGAGTCACCACCACCATCACCAC 서열번호: 79

도면54t

Pro18 – aEGFR G8 sdAb – aCD3Vl – ggggFlagggs – aCD3Vhj – His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN
WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDK
GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTA
YLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSHHHHHH 서열번호: 80

GAGGTCCAACTTGTTGAGAGCGGTGGGGGACTTGTACAGGCCGGAGGGTCCTTGAGGCTGAGTTGTGCTGCGTCCGGACGCACC
TTCAGTAGTTATGCGATGGGATGGTTCCGGCAAGCGCCGGGGAAAGAGAGAATTTGTTGTCGCTATCAATTGGTCCAGTGGG
AGCACTTATTACGCTGACTCTGTAAAAGGAAGATTTACTATATCTCGAGATAATGCTAAGAACACCATGTATCTTCAGATGAACT
CTCTGAAACCAGAGGATACTGCTGTGTATTACTGTGCTGCGGATATCAGATAAATTCAGGTAATTATAACTTTAAAGACTATGA
GTATGACTACTGGGGACAGGGGACTCAAGTTACGGTGAGTTCAGGCGGCGGGGGTTCTGGGGGTGAAGCCAGACCGTCGTGAC
CCAGGAACCATCTCTTACAGTCTCCCCGGGAGGCACTGTAACCCTTACCTGCGGGTCATCAACTGGCGCTGTAACGTCCGGCAAC
TACCCCAACTGGGTGCAGCAGAAACCGGGACAGGCGCCACGAGGCCTGATAGGTGGGACTAAGTTTCTTGCTCCAGGAACTCCT
GCTCGATTTTCTGGCAGTCTGTTGGGCGGCAAGGCAGCCCTGACACTTTCTGGTGTGCAACCGGAGGACGAGGCTGAGTACTACT
GCGTACTCTGGTATTCAAATCGATGGGTTTTTGGGGGTGGAACGAAATTGACCGTTCTCGGAGGGTGGTGGTGACTATAAAGATGA
TGACGACAAAGGTGGTGGATCCGAAGTCCAACTCGTCGAGTCCGGGGGAGGACTTGTCCAACCTGGAGGATCATTGAAACTCAG
TTGTGCAGCCTCCGGGTTCACATTTAATAAATACGCCATGAATTGGGTCCGGCAAGCCCCAGGCAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCG
CGGATCCGATCAAAGTACGACTATAAAGACGATGACGATAAGGCTGATTCAGTCAAAGACAGGTTTACCATAAGTCGCGATGAC
AGCAAGAACACCGCTTACCTTCAAATGAACAATCTGAAAACAGAAGACACCGCAGTATACTACTGCGTGCGCCACGGCAATTTT
GGTAACAGTTACATTTCCTATTGGGCGTATTGGGGCAGGGAACTCTCGTCACGGTAAGTTCCCATCACCATCATCAT
서열번호: 81

도면54u

Pro19 – aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – ggggFlagggs – aCD3Vhj – aHSA (10GE) - His6

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQM
NNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV
RQAPGKGLEWVSSISGSGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 82

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAATAAGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTA
GGTCTAAATACGATTACAAGGACGACGACGACAAAGCTGACAGCGTAAAAGACCGGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGA
ACACTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATTTTGGTAACTCT
TACATTAGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAG
GTTCAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTC
AAAGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACAC
GTTGTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTC
CGGCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCT
CCCACCACCATCATCATCAC 서열번호: 83

도면54v

Prol9 CD3+ - aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vh – aHSA (10GE) - His6

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMN
NLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR
QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 84

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAATAAGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTA
GGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTACGCGGACAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACA
CTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATTTTGGTAACTCTTAC
ATTAGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCCGGCGTCAGAGGTT
CAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAA
AGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGT
TGTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG
GCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCC
CACCACCATCATCATCAC 서열번호: 85

도면54

Pro20 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VHGL – aHSA (10GE) - His6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGS
LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWGSRRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS
WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 86

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCTCGAGATGACAGTAAGAACACGGCTTATTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGCAAATTTTGGGAATTCATATATAAGGCTATTGGGCATACTGGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGATCCCAGACTGTGGTAACA
CAGGAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCCATT
ACCCTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGGAACTTCAAACAAGCACTCTTGGACTCCAG
CGCGCTTTAGCGGTTCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATTATTG
CGTGCTCTGGGGTTCACGCCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATC
AGAAGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACC
TTCTCTAAATTCGGTATGAGTTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAG
ATACACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTACTCTGTATCTGCAAATGAATAG
TCTGAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTT
AGCAGTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 87

도면54x

Pro21 - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlaggs – aCD3Vh*GL1* – aHSA (10GE) - His6
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGSAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRSKANSYATAYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGKFGKSYIAFWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 88

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCTCTGGTTCCGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGGAAGAATAC
GCAGTAAAGCCAATTCTTATGCGACTGCTTATGCCGCTAGTGTAAAGGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACAC
TGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAAATTTGGTAAGTCTTACA
TTGCCTTTTGGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGAGGGGGGCAGTGGCCGGGTCAGAGGTTCA
ACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGTTCACGTTCTCAAAG
TTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTG
TATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGC
CTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCA
CCACCATCATCATCAC 서열번호: 89

도면54y

Pro22 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vl (2B2) – aHSA (10GE) - His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGS
LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS
WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 90

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCTCGAGATGACAGTTAAGAACACGGCTTATTTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGCAAATTTTGGGAATTCATATATAAGGCTATTGGGCATACTGGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGATCCCAAACAGTTGTTACT
CAGGAGCCATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACT
ACCCGAATTGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTG
CGCGCTTCAGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTG
CACGCTGTGGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGACGAAACTTACTGTACTTGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATC
AGAAGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACC
TTCTCTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAG
ATACACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAG
TCTGAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTT
AGCAGTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 91

도면54z

프로덴트 23 – 2개의 절반으로의 혈청 절단
aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vl – aHSA (10GE) – ggggLVPRGSLGgggs-
aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2)– ggggFlaggs – aCD3Vh – aHSA (10GE) - His6
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFS
GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG
MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGLV
PRGSLGGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKN
TVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVT
SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYK
DDDDKGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRD
DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF
TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSH
HHHHH 서열번호: 92

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCAGTAGAGATGACAGTAAGAACACGGCTTATTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGCAAATTTTGGGAATTCATATATAAGCTATTGGGCATACTACTGGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGCTCCCAGACTGTGGTAACA
CAGGAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGGCTGTAACGTCAGGCAATT
ACCCTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGATTACAAAGATGATGATAAGGGCACTC
CAGCGCGCTTTAGCGGATCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATT

도면54aa

ATTGCGTGCTCTGGTATTCAAACCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGG
ATCAGAAGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCTAGCGGCTTT
ACCTTCTCTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGC
GAGATACACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAA
TAGTCTGAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACT
GTTAGCAGTGGTGGCGGAGGACTTGTACCTCGAGGTAGCTTGGGTGGAGGGGGATCCCAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGG
AGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACATCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTT
CGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGACTCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAA
GGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACTCTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATAT
ACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTATTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGT
CAGTTCCGGTGGTGGGGGGTCTGGTGGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCCATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACG
GTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAATTGGGTGGCAGCAAAAACCTGGACAAGCA
CCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTCAGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCG
CCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGTGGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGG
AGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGG
TAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCGCATCCGGATTCACCTTCAATAAGTACGC
AATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGTCTAAATACGATTACAAGGACGACGA
CGACAAAGCTGACAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACACTGCTTATTTGCAGATGAATAATTT
GAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATTTTGGTAACTCTTACATTAGCTATTGGCGTATTGGGGG
CAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTCAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGT
CTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCA
AGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAG
GTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCTGAGGACACAGCAGTTTACTAC
TGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACCACCATCATCATCAC
서열번호: 93

도면54ab

프로덴트 24 – 2개의 절반으로의 중앙 절단

aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlagggggs – aCD3Vl – ggggFlagggggs-

aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2)– ggggFlagggs – aCD3Vh – aHSA (10GE) - His6

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFS
GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSQVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAAS
GRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEY
DYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFS
GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS
GFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYI
SYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA
ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH 서열번호: 94

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCAGTAGAGATGACAGTAAGAACACGGCTTATTTGCAAATGAACAACTTGAAGAC
AGAAGATACGGCGGTCTATTATTGTGTACGACACGCAAATTTTGGGAATTCATATATAAGCTATTGGGCATACTGGGGTCAAGGA
ACCCTTGTTACGGTGAGCAGCGGGGGCGGTGGTGACTATAAGGACGACGATGACAAAGGCGGCGGCTCCCAGACTGTGGTAACA
CAGGAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCAATT
ACCCTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGATTACAAAGATGATGATAAGGGCACTC
CAGCGCGCTTTAGCGGATCCCTTCTGGGTGAAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATT
ATTGCGTGCTCTGGTATTCAAACCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGTGGAGGTGGTGACTACAAGGA
TGACGACGACAAGGGGGGCGGAGTCAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGT
TGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACATCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTG

도면54ac

TATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGACTCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGA
AGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACTCTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCTGCGGGGTCAGCCTG
GTATGGCACATTGTACGAATATGACTATTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGTGGGGGGGTCTGGTGGTGG
ATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCCATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGT
GCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAATTGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTC
TTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTCAGCGGAAGTCTTCTGGGTGGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAG
ATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGTGGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGG
CGGTGACTACAAGGACGATGACAAAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGG
GAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCGCATCCGGATTCACCTTCAATAAGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTA
AAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGTCTAAATACGATTACAAGGACGACGACAAAGCTGACAGCGTAAAAGACCGA
TTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACACTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATT
GCGTCCGCCACGGTAATTTTTGGTAACTCTTACATTAGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGC
GGAGGGGGCAGTGGCGCGGCGGGTCAGAGGTTCAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTC
TCTTGCGCTGCGTCCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCA
GCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAA
CCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATC
TTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACCACCATCATCACATCAC 서열번호: 95

도면54ad

Pro25 – aGFP sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs - aCD3 Vl – H6 (aGFP Pro6)
QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSL
KPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEW
VARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGDYK
DDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTL
SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH 서열번호: 96

CAGGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGTGCATTGGTACAACCCGGCGGCTCCTTGAGGCTCAGCTGCGCCGGCGTCCGGCTTTCCG
GTTAACCGCTATTCTATGAGATGGTACAGGCAAGCACCGGGCAAAGAACGCGAGTGGGTCGCAGGTATGAGCAGCGCGGGAGA
CCGATCCTCCTATGAAGACTCCGTTAAAGGTAGGTTTACCATTAGTCGAGACGATGCTAGAAACACGGTGTACCTTCAGATGAAT
AGTTTGAAACCAGAAGATACGGCCGTGTATTATTGTAATGTGAACGTAGGGTTCGAGTACTGGGGGCAAGGAACACAGGTTACC
GTGAGCAGCGGAGGCGGATCTGGCGGCGGTTCTGAGGTTCAACTTGTTGAAAGTGGAGGAGGTCTCGTTCAACCCGGTGGTTCTC
TTAAACTGAGCTGCGCAGCCAGTGGGTTCACATTCAATAAATATGCGATGAACTGGGTGCGGCAGGCTCCAGGCAAGGGCTTGG
AATGGGTCGCCCGGATCAGGTCTAAATACAATAATTATGCCACCTATTATGCCGATAGTGTCAAAGGATCGCTTCACGATATCTAG
AGATGACTCAAAGAACACAGCGTACCTGCAAATGAATAACCTGAAAACAGAAGACACAGCTGTATATTATTGTGTCAGACATGG
TAATTTTGGGAACAGTTACATCAGCTACTGGGCTTATTGGGGACAAGGAACCCTCGTGACTGTGTCCTCTGGAGGAGGCGGAGAT
TACAAAGACGATGACAAGGGCGGCGGCTCACAAACTGTCGTCACACAGGAACCTTCCCTCACTGTTAGCCCGGGCGGGACA
GTCACACTTACTTGTGGGAGTAGCACCGGAGCCGTAACCTCCGGAAACTATCCTAATTGGGTACAGCAGAAACCGGGCCAGGCT
CCTAGAGGCTTGATTGGCGATTATAAGGATGATGATGATAAGGGCACGCCGGCTAGGTTCTCTGGGTCCTTGCTGGGCGGGAAG
GCCGCTCTTACGTTGTCTGGGGTGCAGCCTGAGGACGAAGCAGAATATTACTGTGTGCTCTGGTATTCAAATCGATGGGTGTTTG
GTGGAGGAACAAAGTTGACTGTACTGCACCACCACCATCACCAT 서열번호: 97

도면54ae

Pro26 – aCD3 Vhi – ggggFlaggggs - aCD3 Vl – aGFP sdAb – H6 (aGFP Pro7)
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ
MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGDYKDDDDKGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGA
VTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGS
GGGSQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ
MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 98

GAAGTACAGCTCGTTGAGTCCGGAGGCGGCCTCGTTCAGCCTGGAGGTTCTCTTAAGCTTTCTTGTGCAGCATCTGGATTTACGTT
TAATAAATATGCGATGAACTGGGTGCGCCAAGCACCCGGAAAGGGGCTCGAATGGGTAGCACGAATCAGGAGCAAGTATGACT
ACAAAGATGACGACAAAGCTGACTCCGTTAAAGACAGATTTACGATTTCACGAGACGACAGCAAGAATACGGCGTACCTTC
AAATGAATAATCTTAAAACGGAGGATACCGCAGTTTATTATTGCGTGAGGCATGGTAACTTCGGGAACTCTTACATTAGCTACTG
GGCTTATTGGGGTCAAGGGACATTGGTGACGGTCTCCTCCGGTGGCGCGGAGACTATAAAGATGACGACGACAAGGGGGGCGG
GTCTCAGACAGTAGTTACACAGGAGCCTAGTCTTACCGTATCACCCGGTGGGACCGTAACTCTTACCTGCGGTTCTTCTACGGGC
GCAGTAACGTCCGGGAATTACCCGAACTGGGTTCAGCAAAAACCGGGACAAGCTCCGAGGGGCCTCATTGGTGGTACTAAATTC
CTCGCACCTGGCACACCTGCGCGGTTTTCAGGGAGCTTGCTCGGAGGCAAGGCGGCCCTGACATTGTCCGGCGTTCAACCGGAGG
ACGAAGCTGAGTACTATTGCGTACTGTGGTATAGCAATAGGTGGGTATTTGGTGGTGGTACGAAGCTCACGGTCTTGGGGGGAG
GCGGCTCTGGGGGAGGGAGCCAGGTGCAGCTTGTTGAATCTGGTGGTGCCCTTGTCCAGCCCGGAGGGAAGTCTTCGACTCAGTTG
CGCAGCATCTGGCTTTCCGGTGAATCGATATTCCATGCGGTGGTACCGACAGGCGCCTGGAAAAGAACGCGAGTGGGTTGCAGG
TATGAGTTCTGCTGGCGATCGGAGTTCCTACGAGGATAGTGTGAAGGGCAGATTTACTATTAGTCGAGATGATGCGCGGAATACG
GTGTACTTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCGGAGGATACAGCAGTTTATTATTGTAATGTCAACGTCGGATTTGAATACTGGGGGC
AGGGGACACAAGTTACTGTAAGCTCACATCATCATCACCAC 서열번호: 99

도면54af

Pro27 – aGFP sdAb – aCD3 Vl – ggggFlaggggs - aCD3 Vhi – H6 (aGFP Pro9)
QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSL
KPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG
LIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSEVQLVESGG
GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYDYKDDDDKADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDT
AVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSHHHHHH 서열번호: 100

CAGGTACAACTGGTCGAGTCAGGCGGGGGCACTTGTACAGCCTGGTGGCTCTCTTCGGCTTTCTTGCGCCGCTTCCGGATTCCCAGT
GAACCGGTACTCTATGCGCTGGTACAGGCAGGCCCCGGGGAAGGAGCGCGAATGGGTTGCGGGAATGTCCAGTGCGGGGGATC
GAAGCAGTTATGAAGACAGCGTCAAGGGTCGGTTCACTATTAGTAGAGATGACGCGCGAAACACGGTTTACTTGCAAATGAATA
GTCTGAAGCCAGAGGATACTGCCGTTTACTACTGTGTAATGTAAACGTAGGATTTGAATATTGGGGACAAGGGACGCAAGTAACCG
TCTCCTCCGGCGGAGGAGGAAGCGGGGGTGGTTCTCAAACTGTTGTTACGCAGGAGCCCTCACTTACCGTGAGTCCCGGCGGGA
CTGTCACGCTCACCTGTGGTTCCAGTACAGGGGCCGTCACCTCCGGAAATTACCCAAATTGGGTACAACAAAAGCCAGGACAAG
CCCCCAGAGGCCTTATAGGAGGAACCAAGTTCCTCGCGCCTGGTACTCCAGCCCCGCTTTTCTGGTTCCTTGTTGGGGGGTAAAGC
AGCGCTTACTCTGTCCGGCGTTCAGCCTGAGGATGAAGCGGAGTACTATTGCGTACTCTGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGT
GGGGGGACTAAACTTACTGTGCTCGGGGGCGGGGCGACTACAAGGACGACGATAAGGGTGGGGGCTCAGAAGTCCAACT
TGTTGAATCTGGCGGTGGGTTGGTTCAGCCAGGGGGATCCCTGAAGCTCAGCTGCGCCGCAAGTGGATTTACATTCAATAAGTAC
GCAATGAACTGGGTGAGGCAAGCGCCAGGAAAGGGACTTGAATGGGTTGCTAGAATCCGATCCAAATATGACTACAAAGATGA
CGACGACAAAGCGGATTCCGTGAAAGACAGATTCACCATCTCTCGCGATGATTCAAAAAACACTGCGTACCTCCAAATGAATAA
TCTGAAAACAGAGGACACAGCAGTCTATTATTGTGTTCGGCACGGAAACTTTGGCAATAGTTACATCTCATATTGGGCATATTGG
GGCCAGGGTACACTCGTCACAGTCAGTAGCCATCATCATCACCATCAC 서열번호: 101

도면54ag

Pro28 – aCD3 Vl – ggggFlaggggs - aCD3 Vh – aGFP sdAb – H6 (aGFP Pro10)

QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGDYKDDDDKGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA
EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGL
EWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS
GGGSQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ
MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSHHHHHH 서열번호: 102

CAAACCGTTGTTACCCAAGAGCCTAGTTTGACAGTTTCTCCCGGTGGGACAGTCACTTTGACTTGTGGATCATCCACGGGAGCTG
TGACCTCAGGGAACTACCCGAATTGGGTTCAGCAGAAGCCTGGACAAGCACCACCACGAGGTTTGATAGGAGATTACAAAGATGACG
ATGATAAAGGCACCCCCGCTCGATTCAGTGGGTCTCTCCTTGGCGGGAAGGCTGCTCTCACCTTGAGCGGGGTGCAGCCAGAGG
ATGAAGCTGAGTACTACTGCGTTCTGTGGTATAGCAACCGGTGGGTTTTCGGAGGGGGTACGAAATTGACTGTCCTCGGCGGTGG
GGGTGACTATAAGGATGACGACGATAAGGGCGGTGGGTCTGAGGTCCAACTCGTGGAAAGTGGAGGAGGTCTTGTACAACCGG
GCGGGTCACTTAAGCTCAGTTGCGCGGCCTCAGGCTTCACTTTCAATAAGTATGCCATGAACTGGGTGAGACAGGCTCCCGGAAA
GGGACTTGAATGGGTCGCCCGAATTAGGTCTAAGTATAACAATTACGCAACCTATTACGCTGATTCAGTAAAAGACCGGTTTACA
ATTTCACGCGACGATAGTAAGAACACCGCATATCTCCAGATGAATAACTTGAAGACCGAGGATACTGCCGTATATTATTGTGTTC
GACATGGCAATTTCGGAAACTCATATATAAGCTACTGGGCGTACTGGGGGCAGGGTACTCTTGTTACCGTATCTTCTGGGGGTGG
AGGTTCAGGGGGCGGTTCCCAGGTTCAACTGGTAGAAAGCGGGGGTGCTTTGGTGCAACCCGGTGGCTCACTGCGATTGTCCTGT
GCCGCTTCAGGTTTCCCCGTAAACCGGTACTCCATGAGATGGTATCGACAGGCGCCGGGCAAGGAACGCGAGTGGGTTGCAGGG
ATGTCTAGCGCCGGTGATCGGTCTTCTTACGAAGATTCAGTCAAAGGACGATTCACCATCTCCCGCGATGACGCGAGGAACACTG
TATACCTGCAAATGAACTCTCTTAAGCCCGAAGACACCGCTGTCTACTACTGTAACGTAAATGTCGGGTTCGAGTACTGGGGCCA
AGGCACCCAAGTGACGGTTTCCAGTCACCACCACCATCATCAC 서열번호: 103

도면54ah

Pro29 - aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vh*GL2* – aHSA (10GE) - His6

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKSAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATAYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIAFWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 104

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAATAAGTCCGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTA
GGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCGCGCCTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACA
CTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATTTTGGTAACTCTTAC
ATTGCCTTTTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGTCAGAGGTTC
AACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGTTCACGTTCTCAAA
GTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTT
GTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG
GCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCC
CACCACCATCATCATCAC 서열번호: 105

도면54ai

Pro30 - aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vh*iGL3* – aHSA (10GE) - His6
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKSAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATAYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYITFWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 106

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTTACCGGTGGTGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAATAAGTCCGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTA
GGTCCAAGTACAACAACTACGCCACCGCCTACGCGGACAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACA
CTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATTTTGGTAACTCTTAC
ATTACCTTTTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTC
AACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAA
GTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTT
GTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG
GCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCC
CACCACCATCATCATCAC 서열번호: 107

도면54aj

Pro31 - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VhVGL4 – aHSA (10GE) - His6

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 108

CAAGTCAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAGTGGGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTA
GGTCCAAGGCCAACAGCTACGCCACCGAGTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACA
CTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATGCTGGTAACTCTGCC
ATTAGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTT
CAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAA
AGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGT
TGTATGCCGAAAGTGTCAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG
GCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCC
CACCACCATCATCATCAC 서열번호: 109

도면54ak

Pro32 - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vh *VGL5* **– aHSA (10GE) - His6**

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGDYKDDDDKGGGSE
VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGHAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNN
LKTEDTAVYYCVRHGANGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 110

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTTACCGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGAGGGACGAAACTTACTGTACTTGGAGGCGGCCGGTGACTACAAGGACGACGATGACA
AAGGCGGCGGCAGCGAGGTCCAGTTGGTAGAATCCGGAGGTGGATTGGTTCAACCGGGAGGAAGCCTTAAGCTTTCATGCGCCG
CATCCGGATTCACCTTCAGTGGGCACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGGCACGCATTA
GGTCCAAGGCCAACAGCTACGCCACCTACTACGCGGACAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACA
CTGCTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTGCTAATGGTAACTCTTAC
ATTAGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTT
CAACTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGTTCACGTTCTCAA
AGTTTGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGT
TGTATGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCG
GCCTGAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCC
CACCACCATCATCATCAC 서열번호: 111

도면54a1

Pro39 (MMP9) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SGGPGPAGMKGLPGS – **aCD3V1***VGL* – **aHSA (10GE) - His6**
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSSGGPGPAGMKGLPGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLL
GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWGSRRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV
RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 112

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCTCGAGATGACTCTAAGAACACTGCCTATTTGCAGATGAACAATCTTAAAACA
GAGGACACAGCGGTGTACTATTGTGTAAGACATGCCAACTTTGGAAACAGCTATATTAGCTATTGGGCTTACTGGGGGCAGGGC
ACTCTGGTCACCGTCAGTTCCTCTGGGGGGCCAGGGCCAGCGGCATGAAAGGCCTTCCGGGATCCCAGACTGTGGTAACACAG
GAACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCCATTACC
CTAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGGAACTTCAAACAAGCACTCTTGGACTCCAGCGC
GCTTTAGCGGTTCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATTATTGCGT
GCTCTGGGGTTCACGCCCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATCAGA
AGTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACCTTC
TCTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAGATA
CACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAGTCT
GAGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTTAGC
AGTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 113

도면54am

Pro40 (MMP9) - aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – SGGPGPAGMKGLPGS **– aCD3Vh***fGL4* **– aHSA (10GE) - His6**

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGPGPAGMKGLPGSEVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP
GKGLEWVSSISGSGGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 114

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACTCAGGAGCC
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTTGGGGGTGGTACGAAGTTGACCGTTCTCAGCGGTGGGCCAGGACCAGCAGGTATGAAGGGGT
TGCCCGGCTCAGAAGTCCAGTTGGTAGAATCCGGGGGGGGGACTGGTTCAACCAGGAGGTAGTTTGAAGCTTTCATGCGCCGCAT
CCGGATTCACCTTCAGTGGGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGT
CCAAGGCCAACAGCTACGCCACCGAGTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGGATTTACGATAAGGCCGGGATGATTCTAAGAACACTG
CTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATGCTGGTAACTCTGCCATT
AGCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTCAA
CTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTT
TGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTA
TGCCGAAAGTGTCAAAGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCT
GAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACC
ACCATCATCATCAC 서열번호: 115

도면54an

Pro41 (Mep) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SGGGKKLADEPEGGS – **aCD3VI**$_{IGL}$ – **aHSA (10GE) - His6**

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSSGGGKKLADEPEGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLL
GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWGSRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV
RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 116

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCTCGAGATGATTCTAAAAACACCGCATATTTGCAGATGAACAATCTTAAAACT
GAGGACACCGCAGTGTATTACTGCGTGCGACATGCGAACTTCGGTAACTCTTCCTACTGGGCGTATTGGGGCCAGGGCA
CGCTTGTGACGGTTAGTTCTAGCGGAGGTGGTAAAAAGCTCGCTGACGAGCCAGAGGGAGGATCCCAGACTGTGGTAACACAGG
AACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCCATTACCC
TAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGGAACTTCAAACAAGCACTCTTGGACTCCAGCGCG
CTTTAGCGGTTCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATTATTGCGTG
CTCTGGGGTTCACGCCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATCAGAA
GTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACCTTCT
CTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAGATAC
ACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAGTCTG
AGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTTAGCA
GTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 117

도면54ao

Pro42 (Mep) - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – SGGGKKLADEPEGGS – **aCD3Vh***iGL4* – **aHSA (10GE) - His6**

QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLSGGGKKLADEPEGGSEVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP
GKGLEWVSSISGSGGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 118

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACTCAGGAGCC
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTTACCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTGTTTGGTGGGGGTACAAAATTGACGGTCTTGTCAGGGGGTGGAAAGAAACTGGCAGATGAACCTG
AGGGCGGTTCTGAGGTTCAGCTTGTTGAGAGCGGTGGCGGTCTTGTGCAACCCGGAGGCTCACTCAAGCTTTCATGCGCCGCATC
CGGATTCACCTTCAGTGGGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGTC
CAAGGCCAACAGCTACGCCACCGAGTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACACTGC
TTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATGCTGGTAACTCTGCCATTA
GCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTCAAC
TTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTTT
GGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTAT
GCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCT
GAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACC
ACCATCATCATCAC 서열번호: 119

도면54ap

Pro43 (ST14#2) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – GGSFTRQARVVGGGS – **aCD3VI***GL* – **aHSA (10GE) - His6**
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSGGSFTRQARVVGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLL
GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWGSRRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV
RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 120

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAAATACCATGTATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCTCGAGATGACTCCAAGAATACAGCTTACCTTCAAATGAATAATCTGAAGACA
GAGGATACCGCCGTGTATTACTGCGTCCGACATGCGAACTTTGGTAATTCTTATATCTCTTATTGGGCCTATTGGGGTCAGGGCAC
GTTGGTTACCGTTTCTTCTGGAGGTTCATTCACCCGCCAGGCGCGAGTTGTCGGTGGAGGATCCCAGACTGTGGTAACACAGGAA
CCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCCATTACCCTA
ACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGGAACTTCAAACAAGCACTCTTGGACTCCAGCGCGCT
TTAGCGGTTCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATTATTGCGTGCT
CTGGGGTTCACGCCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATCAGAAGT
GCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACCTTCTCT
AAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAGATACA
CTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAGTCTGA
GACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTTAGCAG
TCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 121

도면54aq

Pro44 (ST14#2) - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – GGSFTRQARVVGGGS – **aCD3Vh**:*GL4* – **aHSA (10GE) - His6**
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGSFTRQARVVGGGSEVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP
GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 122

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACACCCCGGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTGTTTGGTGGAGGCACGAAACTGACGGTATTGGGGGGGATCATTTACGCGCCAAGCTAGAGTCGTGG
GAGGTGGATCAGAGGTCCAGTTGGTCGAGAGCGGGGGGGGGTCTGGTCCAACCAGGGGGTAGTCTCAAGCTTTCATGCGCCGCAT
CCGGATTCACCTTCAGTGGGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGT
CCAAGGCCAACAGCTACGCCACCGAGTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACACTG
CTTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATGCTGGTAACTCTGCCATT
AGCTATTGGGCGTATTGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTCAA
CTTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTT
TGGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTA
TGCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCT
GAGGACACAGCAGTTTACTACTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACC
ACCATCATCATCAC 서열번호: 123

도면54ar

Pro45 (Thb) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SSGGGMPRSFRGGGS – **aCD3VH*GL* – aHSA (10GE) - His6**

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSL
KPEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTQVTVSSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINW
VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLV
TVSSSSGGGMPRSFRGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGHYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTSNKHSWTPARFSGSLL
GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWGSRRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV
RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 124

GAAGTTCAACTGGTTGAATCCGGTGGTGGCCTTGTCCAGGCGGGAGGCTCCCTTCGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGTCGCACAT
TCAGCAGTTATGCCATGGGATGGTTCCGGCAGGCCCCTGGTAAAGAGCGGGAGTTCGTCGTTGCGATCAATTGGAGTAGCGGTTC
CACGTATTATGCGGATTCTGTAAAGGGCAGGTTCACTATCTCACGCGATAATGCAAAAATACCATGTATATCTTCAGATGAACTCA
CTGAAGCCCGAGGACACGGCAGTTTATTACTGTGCTGCCGGTTACCAGATCAATTCCGGAAATTACAATTTCAAGGACTACGAGT
ACGATTATTGGGGTCAGGGCACCCAGGTAACCGTCAGCAGCGGGGGAGGCGGATCAGGAGGCGGTTCAGAGGTTCAGCTCGTTG
AGAGTGGTGGAGGGCTGGTTCAGCCAGGGGGGAAGTTTGAAGCTTTCCTGTGCGGCCTCTGGTTTCACCTTTAACAAATACGCTAT
CAACTGGGTACGACAAGCCCCCGGTAAAGGGCTTGAATGGGTTGCAAGAATACGCAGTAAATACACAATAATTATGCGACTTATTA
TGCCGATCAAGTAAAGGACCGCTTTACTATCTCGAGATGACTCAAAGAATACAGCATATCTGCAAATGAACAATTTGAAAAC
AGAAGACACGGCAGTTTATTACTGCGTTAGGCACGCTAACTTCGGTAATTCATACATATCATGGGCCTACTGGGGCCAAGGG
ACTTTGGTCACAGTATCCTCCAGCTCAGGGGGGTGGTATGCCTCGCTCTTTCAGGGGGGGCGGATCCCAGACTGTGGTAACACAGG
AACCATCTTTGACAGTAAGTCCTGGAGGTACGGTCACGCTCACTTGTGGGTCCTCAACCGGGGCTGTAACGTCAGGCCATTACCC
TAACTGGGTCCAACAGAAGCCTGGACAAGCTCCCAGGGGTCTGATAGGCGGAACTTCAAACAAGCACTCTTGGACTCCAGCGCG
CTTTAGCGGTTCCCTTCTGGGTGGAAAAGCAGCCCTCACTCTGAGTGGAGTACAACCCGAGGATGAGGCGGAATATTATTGCGTG
CTCTGGGGTTCACGCCGCTGGGTCTTCGGTGGCGGTACGAAACTTACTGTACTGGGGGGAGGCGGCTCAGGCGGCGGATCAGAA
GTGCAGCTTGTTGAATCTGGCGGAGGTCTGGTCCAGCCAGGGTAACAGCTTGAGACTGTCCTGTGCTGCAAGCGGCTTTACCTTCT
CTAAATTCGGTATGAGTTGGGTTCGGCAAGCCCCTGGAAAGGGTTTGGAATGGGTATCAAGCATTAGTGGTTCTGGGCGAGATAC
ACTCTATGCCGAATCAGTGAAGGGCCGCTTTACCATTAGTAGGGATAACGCTAAAACTACTCTGTATCTGCAAATGAATAGTCTG
AGACCAGAAGATACTGCCGTTTACTACTGCACAATAGGGGGATCTCTGAGCGTTTCATCTCAAGGTACACTTGTGACTGTTAGCA
GTCATCATCATCATCACCAC 서열번호: 125

도면54as

Pro46 (Thb) - aEGFR D12 sdAb – aCD3V1 (2B2) – SSGGGMPRSFRGGGS – **aCD3Vh*GL4* – aHSA (10GE) - His6**
QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDLQMNSLK
PEDTAIYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQ
KPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLSSGGGMPRSFRGGGSEVQ
LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKANSYATEYAASVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK
TEDTAVYYCVRHGNAGNSAISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP
GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
서열번호: 126

CAAGTCAAACTTGAGGAAAGCGGGGGAGGTAGCGTACAGACTGGTGGATCTCTGAGGTTGACTTGCGCCGCCAGTGGCCGAACA
TCCAGAAGTTACGGGATGGTTGGTTTCGACAGGCTCCGGGAAAAGAGCGGGAGTTTGTATCTGGCATAAGCTGGAGGGGCGAC
TCCACTGGTTACGCAGATTCCGTCAAAGGGCGGTTTACGATCTCTCGGGATAACGCGAAGAATACCGTTGATCTCCAAATGAACT
CTCTTAAACCCGAGGATACAGCAATATACTATTGCGCCGCCGCTGCGGGGTCAGCCTGGTATGGCACATTGTACGAATATGACTA
TTGGGGTCAAGGTACCCAAGTTAACGGTCAGTTCCGGTGGTGGGGGGGTCTGGTGGTGGATCCCAAACAGTTGTTACTCAGGAGCC
ATCCTTGACAGTATCCCCCGGTGGAACGGTGACCCTGACATGCGCTTCAAGTACAGGTGCTGTAACCTCAGGTAACTACCCGAAT
TGGGTGCAGCAAAAACCTGGACAAGCACACCCCGGGGTCTTATCGGGGGGACGAAGTTCTTGGTACCGGGTACCCCTGCGCGCTTC
AGCGGAAGTCTTCTGGGTGGAAAAGCCGCCTTGACCTTGTCAGGCGTTCAGCCCGAAGATGAGGCCGAATATTATTGCACGCTGT
GGTATTCTAACCGGTGGGTCTTCGGAGGGGGTACCAAGCTGACGGTGTTGTCATCTGGCGGAGGTATGCCAAGGAGCTTTCGCGG
TGGAGGCTCAGAAGTACAACTTGTAGAAAGCGGGGGGGGTCTGGTCCAGCCAGGCGGAAGCCTCAAGCTTTCATGCGCCGCATC
CGGATTCACCTTCAGTGGGTACGCAATGAATTGGGTTAGACAGGCACCAGGTAAAGGGTTGGAATGGGTGGCACGCATTAGGTC
CAAGGCCAACAGCTACGCCACCGAGTACGCGGCCAGCGTAAAAGACCGATTTACGATAAGCCGGGATGATTCTAAGAACACTGC
TTATTTGCAGATGAATAATTTGAAGACCGAGGATACTGCTGTCTATTATTGCGTCCGCCACGGTAATGCTGGTAACTCTGCCATTA
GCTATTGGGCGTATTGGGGGCAGGGCACTCTGGTCACCGTCTCATCTGGCGGAGGGGGCAGTGGCGGCGGGTCAGAGGTTCAAC
TTGTCGAGTCTGGAGGCGGTCTCGTACAACCGGGGAATAGTCTCCGACTCTCTTGCGCTGCGTCCGGGTTCACGTTCTCAAAGTTT
GGGATGTCTTGGGTTAGGCAAGCCCCAGGTAAGGGACTCGAATGGGTCAGCAGCATCTCAGGCTCCGGCAGAGACACGTTGTAT
GCCGAAAGTGTCAAAGGGAGGGTTCACAATCTCTCGGGACAATGCAAAAACCACCTTGTATCTCCAAATGAACTCACTCCGGCCT
GAGGACACAGCAGTTTACTACTGTGTACGATAGGAGGGTCCCTTAGCGTATCTTCTCAGGGAACTTTGGTAACGGTCAGCTCCCACC
ACCATCATCATCAC 서열번호: 127

도면55a

서열번호 44	Pro1 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – His10
서열번호 46	Pro2 – aCD3 Vl – aEGFR D12 sdAb – His10
서열번호 48	Pro3 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 scFv – aEGFR D12 sdAb – His10
서열번호 50	Pro4 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – Flag – aCD3 Vl – aEGFR D12 sdAb – His10
서열번호 52	Pro5 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3 Vli – aCD3Vhi – ggggFlaggggs – aCD3Vl - aEGFR D12 sdAb - His6
서열번호 54	Pro6 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3Vli - His6
서열번호 56	Pro7 – aCD3Vhi – ggggFlaggggs – aCD3Vl - aEGFR D12 sdAb - His6
서열번호 58	Pro8 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs – aCD3Vl - His6
서열번호 60	Pro8 MS - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – GGGLSGR/SDNHGGS – aCD3Vl - His6
서열번호 62	Pro8 ML - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh – GGGSGGSGLSGR/SDNHGSGGSGGS – aCD3Vl - His6
서열번호 64	Pro9 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl – ggggFlaggggs – aCD3Vhi – His6
서열번호 66	Pro10 – aCD3Vli – ggggFlaggggs – aCD3Vh – aEGFR G8 sdAb – His6
서열번호 68	Pro11 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl – ggggFlaggggs – aCD3Vh – His6
서열번호 70	Pro12 – aCD3Vhi – ggggFlaggggs – aCD3Vl – aEGFR G8 sdAb – His6
서열번호 72	Pro14 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vh - ggggFlaggggs – aCD3Vli – His6
서열번호 74	Pro15 – aEGFR G8 sdAb – hOKT3 Vh – ggggFlaggggs – hOKT3Vl - His6
서열번호 76	Pro16 – aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vli – aHSA (10GE) - His6

도면55b

서열번호 78	Pro17 – aHSA (10GE) – aCD3Vhi – ggggFlaggggs – aCD3Vl (2B2) - aEGFR D12 sdAb - His6
서열번호 80	Pro18 – aEGFR G8 sdAb – aCD3Vl – ggggFlagggs – aCD3Vhi – His6
서열번호 82	Pro19 – aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlagggs – aCD3Vhi – aHSA (10GE) - His6
서열번호 84	Pro19 CD3+ - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vh – aHSA (10GE) - His6
서열번호 86	Pro20 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3ViGL – aHSA (10GE) - His6
서열번호 88	Pro21 - aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2) – ggggFlagggs – aCD3VhiGL1 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 90	Pro22 - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vl (2B2) – aHSA (10GE) - His6
서열번호 92	프로덴트 23 – 2개의 절반으로의 혈청 절단 aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vli – aHSA (10GE) – ggggLVPRGSLGgggs- aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2)– ggggFlagggs – aCD3Vhi – aHSA (10GE) - His6
서열번호 94	프로덴트 24 – 2개의 절반으로의 종양 절단 aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3Vli – ggggFlaggggs- aEGFR D12 sdAb – aCD3Vl (2B2)– ggggFlagggs – aCD3Vhi – aHSA (10GE) - His6
서열번호 96	Pro25 – aGFP sdAb – aCD3 Vh – ggggFlaggggs - aCD3 Vli – H6 (aGFP Pro6)
서열번호 98	Pro26 – aCD3 Vhi – ggggFlaggggs - aCD3 Vl – aGFP sdAb – H6 (aGFP Pro7)
서열번호 100	Pro27 – aGFP sdAb – aCD3 Vl – ggggFlaggggs - aCD3 Vhi – H6 (aGFP Pro9)
서열번호 102	Pro28 – aCD3 Vli – ggggFlaggggs - aCD3 Vh – aGFP sdAb – H6 (aGFP Pro10)

도면55c

서열번호 104	Pro29 - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VhiGL2 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 106	Pro30 - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VhiGL3 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 108	Pro31 - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VhiGL4 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 110	Pro32 - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – ggggFlaggggs – aCD3VhiGL5 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 112	Pro39 (MMP9) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SGGPGPAGMKGLPGS – aCD3ViiGL – aHSA (10GE) - His6
서열번호 114	Pro40 (MMP9) - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – SGGPGPAGMKGLPGS – aCD3VhiGL4 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 116	Pro41 (Mep) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SGGGKKLADEPEGGS – aCD3ViiGL – aHSA (10GE) - His6
서열번호 118	Pro42 (Mep) - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – SGGGKKLADEPEGGS – aCD3VhiGL4 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 120	Pro43 (ST14#2) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – GGSFTRQARVVGGGS – aCD3ViiGL – aHSA (10GE) - His6
서열번호 122	Pro44 (ST14#2) - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – GGSFTRQARVVGGGS – aCD3VhiGL4 – aHSA (10GE) - His6
서열번호 124	Pro45 (Thb) - aEGFR G8 sdAb – aCD3 Vh (2B2) – SSGGGMPRSFRGGGS – aCD3ViiGL – aHSA (10GE) - His6
서열번호 126	Pro46 (Thb) - aEGFR D12 sdAb – aCD3VI (2B2) – SSGGGMPRSFRGGGS – aCD3VhiGL4 – aHSA (10GE) - His6

도면56a

양으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열 번호:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGS	15	0	44
표저 링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG	18	+1	45
6paxA_1 (+A)	IRPRAIGGSKPRVA	14	+4	46
+B	GKGGSGKGGSGKGGS	15	+3	47
+C	GGKGSGGKGSGGKGS	15	+3	48
+D	GGGKSGGGKSGGGKS	15	+3	49
+E	GKGKSGKGKSGKGKS	15	+6	50
+F	GGGKSGGKGSGKGGS	15	+3	51
+G	GKPGSGKPGSGKPGS	15	+3	52
+H	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	20	+4	53
+I	GKGKSGKGKSGKGKSGKGKS	20	+8	54

음으로 하전된 scFv 링커

명칭	서열	길이	전하	서열 번호:
Gly-Ser 15	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	20	0	55
3hsc_2 (-A)	STAGDTHLGGEDFD	14	-4	56
-B	GEGGSGEGGSGEGGS	15	-3	57
-C	GGEGSGGEGSGGEGS	15	-3	58
-D	GGGESGGGESGGGES	15	-3	59
-E	GEGESGEGESGEGES	15	-6	60
-F	GGGESGGEGSGEGGS	15	-3	61
-G	GEGESGEGESGEGESGEGES	20	-8	62

도면56b

scFv 링커

GGGGSGGGGSGGGGS	(서열번호:63)
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	(서열번호:64)
GSTSGSGKPGSGEGSTKG	(서열번호:65)
PRGASKSGSASQTGSAPGS	(서열번호:66)
GTAAAGAGAAGGAAAGAAG	(서열번호:67)
GTSGSSGSGSGGSGSGGGG	(서열번호:68)
GKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	(서열번호:69)

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MAVERICK THERAPEUTICS, INC.

<120> INDUCIBLE BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 118459-5001-WO

<140> PCT/US2017/021435

<141> 2017-03-08

<160> 127

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptide scFv linker

<400> 1

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP7 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 2

Lys Arg Ala Leu Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP7 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 3

Asp Glu Arg Pro Leu Ala Leu Trp Arg Ser Asp Arg

1 5 10

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP9 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 4

Pro Arg Ser Thr Leu Ile Ser Thr

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP9 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 5

Leu Glu Ala Thr Ala

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP11 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 6

Gly Gly Ala Ala Asn Leu Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP14 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 7

Ser Gly Arg Ile Gly Phe Leu Arg Thr Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 8

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 9

Pro Leu Gly Leu Ala Xaa

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 10

Pro Leu Gly Cys Ala Gly

1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 11

Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 12

Arg Leu Gln Leu Lys Leu

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 13

Arg Leu Gln Leu Lys Ala Cys

1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MMP2, MMP9, MMP14 Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 14

Glu Pro Gly His Tyr Leu

1 5

<210> 15

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Urokinase plasminogen activator (uPA) Protease Cleavage Domain

Sequence

<400> 15

Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Urokinase plasminogen activator (uPA) Protease Cleavage Domain

Sequence

<400> 16

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Urokinase plasminogen activator (uPA) Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 17

Gly Gly Gly Arg Arg

1 5

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lysosomal Enzyme Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 18

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lysosomal Enzyme Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 19

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 20

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lysosomal Enzyme Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 20

Phe Lys

1

<210

> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cathepsin B Protease Cleavage Domain Sequence

<400> 21

Asn Leu Leu

1

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Cathepsin D

<400> 22

Pro Ile Cys Phe Phe

1 5

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Cathepsin K

<400> 23

Gly Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Prostate Specific Antigen

<400> 24

His Ser Ser Lys Leu Gln

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Prostate Specific Antigen

<400> 25

His Ser Ser Lys Leu Gln Leu

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Prostate Specific Antigen

<400> 26

His Ser Ser Lys Leu Gln Glu Asp Ala

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Herpes Simplex Virus Protease

<400> 27

Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence HIV Protease

<400> 28

Gly Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence CMV Protease

<400> 29

Gly Val Val Gln Ala Ser Cys Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 30

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Thrombin

<400> 30

Phe Arg Ser

1

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Thrombin

<400> 31

Asp Pro Arg Ser Phe Leu

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Thrombin

<400> 32

Pro Pro Arg Ser Phe Leu

1 5

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Caspase-3

<400> 33

Asp Glu Val Asp

1

<210

> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Caspase-3

<400> 34

Asp Glu Val Asp Pro

1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Caspase-3

<400> 35

Lys Gly Ser Gly Asp Val Glu Gly

1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Interleukin 1 beta converting

enzyme

<400> 36

Gly Trp Glu His Asp Gly

1 5

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Enterokinase

<400> 37

Glu Asp Asp Asp Asp Lys Ala

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence FAP

<400> 38

Lys Gln Glu Gln Asn Pro Gly Ser Thr

1 5

<210> 39

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Kallikrein 2

<400> 39

Gly Lys Ala Phe Arg Arg

1 5

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Plasmin

<400> 40

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Plasmin

<400> 41

Asp Val Leu Lys

1

<210> 42

<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Protease Cleavage Domain Sequence Plasmin
<400> 42
Asp Ala Phe Lys
1
<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> TOP Protease Cleavage Domain Sequence
<400> 43
Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5
<210> 44
<211> 271
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 1 polypeptide construct
<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

65 70 75 80

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

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

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

260 265 270

<210> 45

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 1 - nucleic acid representative

<400> 45

gaagtccaac tggtggaatc gggcggtgga ctcgtgcagg ccggaggttc cctgcgcctt 60

tcctgtgcgg cttcgggaag aaccttctcc tcgtatgcca tgggatggtt ccgccaagcc 120

cctggaaaag agcgggaatt cgtcgtggcg atcaattgga gctccggttc gacttactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatt agccgggaca atgctaagaa caccatgtat 240

ctgcagatga actcactgaa acctgaggac acggcggtgt actactgcgc cgctgggtac 300

cagatcaatt ccggaaacta caacttcaag gactacgagt acgactactg gggtcagggc 360

acccaggtca ccgtgtccag cggaggaggt ggaagcggag gcggttccga agtgcagctc 420

gtcgagtccg ggggtggact ggtccaaccg ggcggatcac tgaagctgag ctgcgcagcc 480

tccggattca ccttcaacaa gtacgccatg aactgggtca gacaggcacc cgggaaggga 540

ctggaatggg tggcccggat caggtccaag tacaacaact acgccaccta ctacgcggac 600

agcgtgaagg ataggttcac catctcccgg gacgacagca agaacactgc ctacctccaa 660

atgaacaacc tcaagaccga agatactgcg gtgtattact gcgtgcgcca cgggaacttc 720

ggaaacagct acatcagcta ctgggcctac tggggccagg gcactctggt gaccgtgtca 780

tcccaccatc accaccacca tcatcaccat cac 813

<210> 46

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 2 polypeptide construct

<400> 46

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn

85 90 95

Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly

145 150 155 160

Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Ser His His His His His His His His His His

245 250

<210> 47

<211> 756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 2 nucleic acid representative

<400> 47

cagaccgtgg tgacccagga accctcactg accgtgtccc caggaggaac cgtgaccctt 60

acctgtggct cctcgaccgg tgccgtgacg tccgggaact accccaactg ggtccagcaa 120

aagccgggac aagcccctcg gggactgatc gggggggacta agttcctggc ccctggcact 180

cctgcccgct tcagcggcag cctcctggga ggaaaagcgg ccctgacact ctcgggggtg 240

cagcctgaag atgaggccga atactactgc gtgctgtggt actccaatcg ctgggtgttt 300

ggaggggggca ccaagctgac cgtgctggga ggaggaggaa gcggcggagg ttcccaggtc 360

aagctggagg aatcgggtgg aggctcagtg cagacaggag gtagcctccg gctcacttgc 420

gccgcttccg gaaggacttc ccggagctac gggatgggct ggtttcggca agcccccgga 480

aaggagagag aattcgtgtc cggaattagc tggaggggcg actcaactgg atacgcggac 540

tccgtcaagg gcagattcac tatctctcgg gacaacgcca agaacaccgt ggacttgcaa 600

atgaattccc tgaagccgga ggacactgcc atctactact gtgctgcggc agcaggatct 660

gcctggtacg gcacccttta tgaatacgat tactggggac agggaaccca ggtcacggtg 720

tcgtcccacc atcaccacca ccatcatcac catcac 756

<210> 48

<211> 528

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 3 polypeptide construct

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr

325 330 335

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

340 345 350

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu

355 360 365

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys
405 410 415
Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg
420 425 430
Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg
435 440 445
Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
450 455 460

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu
465 470 475 480
Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser
485 490 495
Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
500 505 510
Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His His His His His
515 520 525

<210> 49
<211> 1584
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 3 nucleic acid representative
<400> 49
gaagtccaac tggtggaatc gggcggtgga ctcgtgcagg ccggaggttc cctgcgcctt 60
tcctgtgcgg cttcgggaag aaccttctcc tcgtatgcca tgggatggtt ccgccaagcc 120
cctggaaaag agcgggaatt cgtcgtggcg atcaattgga gctccggttc gacttactac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatt agccgggaca atgctaagaa caccatgtat 240
ctgcagatga actcactgaa acctgaggac acggcggtgt actactgcgc cgctgggtac 300

cagatcaatt ccggaaacta caacttcaag gactacgagt acgactactg gggtcagggc 360
acccaggtca ccgtgtccag cggaggaggt ggaagcggag gcggttccga agtgcagctc 420
gtcgagtccg ggggtggact ggtccaaccg ggcggatcac tgaagctgag ctgcgcagcc 480
tccggattca ccttcaacaa gtacgccatg aactgggtca gacaggcacc cgggaaggga 540
ctggaatggg tggcccggat caggtccaag tacaacaact acgccaccta ctacgcggac 600

agcgtgaagg ataggttcac catctcccgg gacgacagca agaacactgc ctacctccaa 660

atgaacaacc tcaagaccga agatactgcg gtgtattact gcgtgcgcca cgggaacttc 720

ggaaacagct acatcagcta ctgggcctac tggggccagg gcactctggt gaccgtgagc 780

tcaggaggag gcggctccgg aggcggaggc tcagggggag gaggttcgca gaccgtggtg 840

acccaggaac cctcactgac cgtgtcccca ggaggaaccg tgacccttac ctgtggctcc 900

tcgaccggtg ccgtgacgtc cgggaactac cccaactggg tccagcaaaa gccgggacaa 960

gcccctcggg gactgatcgg ggggactaag ttcctggccc ctggcactcc tgcccgcttc 1020

agcggcagcc tcctgggagg aaaagcggcc ctgacactct cgggggtgca gcctgaagat 1080

gaggccgaat actactgcgt gctgtggtac tccaatcgct gggtgtttgg agggggcacc 1140

aagctgaccg tgctgggagg aggaggaagc ggcggaggtt cccaggtcaa gctggaggaa 1200

tcgggtggag gctcagtgca gacaggaggt agcctccggc tcacttgcgc cgcttccgga 1260

aggacttccc ggagctacgg gatgggctgg tttcggcaag cccccggaaa ggagagagaa 1320

ttcgtgtccg gaattagctg gaggggcgac tcaactggat acgcggactc cgtcaagggc 1380

agattcacta tctctcggga caacgccaag aacaccgtgg acttgcaaat gaattccctg 1440

aagccggagg acactgccat ctactactgt gctgcggcag caggatctgc ctggtacggc 1500

acccttttatg aatacgatta ctggggacag ggaacccagg tcacggtgtc gtcccaccat 1560

caccaccacc atcatcacca tcac 1584

<210> 50

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 4 polypeptide construct

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
210 215 220
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe

225 230 235 240
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gln
260 265 270
Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
275 280 285
Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn

290 295 300
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu

305 310 315 320

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser

325 330 335

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln

340 345 350

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg

355 360 365

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ser Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys

420 425 430

Glu Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly

435 440 445

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

450 455 460

Lys Asn Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

465 470 475 480

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr

485 490 495

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

500 505 510

Ser His His His His His His His His His His

515 520

<210> 51

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 4 - nucleic acid representative

<400> 51

gaagtccaac tggtggaatc gggcggtgga ctcgtgcagg ccggaggttc cctgcgcctt 60

tcctgtgcgg cttcgggaag aaccttctcc tcgtatgcca tgggatggtt ccgccaagcc 120

cctggaaaag agcgggaatt cgtcgtggcg atcaattgga gctccggttc gacttactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatt agccgggaca atgctaagaa caccatgtat 240

ctgcagatga actcactgaa acctgaggac acggcggtgt actactgcgc cgctgggtac 300

cagatcaatt ccggaaacta caacttcaag gactacgagt acgactactg gggtcagggc 360

acccaggtca ccgtgtccag cggaggaggt ggaagcggag gcggttccga agtgcagctc 420

gtcgagtccg ggggtggact ggtccaaccg ggcggatcac tgaagctgag ctgcgcagcc 480

tccggattca ccttcaacaa gtacgccatg aactgggtca gacaggcacc cgggaaggga 540

ctggaatggg tggcccggat caggtccaag tacaacaact acgccaccta ctacgcggac 600

agcgtgaagg ataggttcac catctcccgg gacgacagca agaacactgc ctacctccaa 660

atgaacaacc tcaagaccga agatactgcg gtgtattact gcgtgcgcca cgggaacttc 720

ggaaacagct acatcagcta ctgggcctac tggggccagg gcactctggt gaccgtgtcc 780

tccgactaca aggacgatga cgataagggc ggccagaccg tggtgaccca ggaaccctca 840

ctgaccgtgt ccccaggagg aaccgtgacc cttacctgtg gctcctcgac cggtgccgtg 900

acgtccggga actaccccaa ctgggtccag caaaagccgg gacaagcccc tcggggactg 960

atcgggggga ctaagttcct ggcccctggc actcctgccc gcttcagcgg cagcctcctg 1020

ggaggaaaag cggccctgac actctcgggg gtgcagcctg aagatgaggc cgaatactac 1080

tgcgtgctgt ggtactccaa tcgctgggtg tttggagggg gcaccaagct gaccgtgctg 1140

ggaggaggag gaagcggcgg aggttcccag gtcaagctgg aggaatcggg tggaggctca 1200

gtgcagacag gaggtagcct ccggctcact tgcgccgctt ccggaaggac ttcccggagc 1260

tacgggatgg gctggtttcg gcaagccccc ggaaaggaga gagaattcgt gtccggaatt 1320

agctggaggg gcgactcaac tggatacgcg gactccgtca agggcagatt cactatctct 1380

cgggacaacg ccaagaacac cgtggacttg caaatgaatt ccctgaagcc ggaggacact 1440

gccatctact actgtgctgc ggcagcagga tctgcctggt acggcaccct ttatgaatac 1500

gattactggg gacagggaac ccaggtcacg gtgtcgtccc accatcacca ccaccatcat 1560

caccatcac 1569

<210> 52

<211> 786

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 5 polypeptide construct

<400> 52

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

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

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

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
225 230 235 240
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
260 265 270

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

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
340 345 350
Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
355 360 365
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
370 375 380
Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
385 390 395 400

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
405 410 415
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp
420 425 430
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
435 440 445
Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys
450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

500 505 510

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

515 520 525

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln

530 535 540

Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys

545 550 555 560

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

565 570 575

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys

580 585 590

Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

595 600 605

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

610 615 620

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly

625 630 635 640

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

645 650 655

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
725 730 735
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
740 745 750
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
755 760 765
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His
770 775 780

His His
785

<210> 53
<211> 2358
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 5 nucleic acid representative
<400> 53

gaagtgcagc tcgttgagtc aggcgggggt ctcgttcagg cgggtggtag tctccgcttg 60
agctgcgcag ctagcggccg aaccttctca tcttacgcaa tgggttggtt tagacaggcc 120
cctggaaagg aaagagaatt cgtggttgca attaactgga gcagcggctc aacttactat 180
gccgattcag tgaagggcag gttcaccata agccgagaca atgccaaaaa caccatgtac 240
cttcaaatga atagcctcaa acctgaagat accgccgttt actactgtgc agctggctat 300

caaataaact cagggaatta taattttaag gactatgagt acgattactg gggtcaaggc 360
acccaagtaa ctgtaagttc cggtgggggа ggcagtggtg gagggagcga agtacagttg 420
gtcgagtctg gcgggggggtt ggttcaacca ggtggttctc ttaaacttag ttgcgcggca 480
tccggtttca ctttcaacaa atatgcaatg aattgggtta ggcaagcccc cgggaagggc 540
ctcgaatggg tagctaggat tagatcaaaa tacaacaact atgctactta ttacgcggac 600
agtgtaaagg acaggtttac catctcccgc gatgactcta aaaacactgc gtatctgcaa 660
atgaataacc ttaagaccga agatacggcc gtctactatt gtgtccggca tggtaatttt 720

ggcaactcat acataagcta ttgggcatat tggggccaag gtactctggt taccgtaagc 780
agcggaggag gcggcgacta caaagacgat gacgataaag gaggtggaag tcagacggtg 840
gtgacacagg agccttccct gacggtatcc ccgggaggta ctgttactct tacttgtgga 900
tcaagcacag gggcagtaac ctctggcaac tacccaaact gggtacaaca gaagccaggt 960

caggcaccgc gaggcttgat aggagattac aaagacgacg acgacaaggg cactccagca 1020

agattttcag ggagcctgct cggcggtaaa gcagcgctga ccctgagcgg agtccaaccc 1080

gaagatgaag cggaatatta ctgtgtcttg tggtattcta atcggtgggt attcggtggt 1140

ggaaccaagc ttaccgtgct gggtggcggt ggtagcggtg gcgggagtga ggttcagctt 1200

gttgaatcag ggggaggtct ggtacagcca ggcggaagtt tgaaactgag ttgtgcagct 1260

tctggattta cgttcaacaa atacgccatg aattgggtga gacaggcacc gggcaagggg 1320

cttgaatggg tcgcaaggat ccggtccaag tacgactaca aggacgatga cgataaggct 1380

gactctgtaa aagaccgatt tacaatatcc agagacgatt caaaaaacac tgcgtatctc 1440

cagatgaaca atttgaaaac agaggatact gcggtttact attgtgtgag acacggcaac 1500

ttcggcaaca gctacatcag ctattgggcc tattggggac agggcactct cgtaacggtt 1560

tcatccgggg gaggaggaga ctacaaggac gatgacgata agggcggagg ctctcagacg 1620

gtcgtaactc aggagccatc tctcactgtt agcccgggcg gaactgttac tctcacctgt 1680

gggagcagta ctggggcggt tacttccggc aactacccta actgggttca acagaagcca 1740

ggtcaggcac caagaggtct gataggcgga actaaattcc tcgcccctgg tacccctgca 1800

cgattcagcg gatccctttt gggcggcaaa gcggctctta cactttctgg agtccaaccg 1860

gaagatgagg cggaatacta ttgtgtactt tggtatagta atcgctgggt attcggcggc 1920

ggcaccaaac tcactgtcct tggaggagga ggaagcggcg gaggttccca ggtcaagctg 1980

gaggaatcgg gtggaggctc agtgcagaca ggaggtagcc tccggctcac ttgcgccgct 2040

tccggaagga cttcccggag ctacgggatg ggctggtttc ggcaagcccc cggaaaggag 2100

agagaattcg tgtccggaat tagctggagg ggcgactcaa ctggatacgc ggactccgtc 2160

aagggcagat tcactatctc tcgggacaac gccaagaaca ccgtggactt gcaaatgaat 2220

tccctgaagc cggaggacac tgccatctac tactgtgctg cggcagcagg atctgcctgg 2280

tacggcaccc tttatgaata cgattactgg ggacagggaa cccaggtcac ggtctcgagt 2340

caccaccacc atcaccac 2358

<210> 54

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 6 polypeptide construct

<400> 54

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
275 280 285
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
290 295 300

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
305 310 315 320
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
325 330 335
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
340 345 350
Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
355 360 365

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
370 375 380
Thr Val Leu His His His His His His
385 390

<210> 55
<211> 1179
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 6 nucleic acid representative
<400> 55

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60
tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120
cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240
cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300
cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360
acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420
gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatg aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

agtgtaaagg accgctttac tatcagtaga gatgacagta agaacacggc ttatttgcaa 660

atgaacaact tgaagacaga agatacggcg gtctattatt gtgtacgaca cggtaatttt 720

gggaattcat atataagcta ttgggcatac tggggtcaag gaacccttgt tacggtgagc 780

agcgggggcg gtggtgacta taaggacgac gatgacaaag gcggcggctc ccagactgtg 840

gtaacacagg aaccatcttt gacagtaagt cctggaggta cggtcacgct cacttgtggg 900

tcctcaaccg gggctgtaac gtcaggcaat taccctaact gggtccaaca gaagcctgga 960

caagctccca ggggtctgat aggcgattac aaagatgatg atgataaggg cactccagcg 1020

cgctttagcg gttctcttct gggtggaaaa gcagccctca ctctgagtgg agtacaaccc 1080

gaggatgagg cggaatatta ttgcgtgctc tggtattcaa accgctgggt cttcggtggc 1140

ggtacgaaac ttactgtact gcatcatcat catcaccac 1179

<210> 56

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 7 polypeptide construct

<400> 56

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

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

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala
50 55 60

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

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

165 170 175

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

180 185 190

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gln Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr

275 280 285

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

290 295 300

Arg Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ile Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu
355 360 365

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
370 375 380

His His His His His His
385 390

<210> 57

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 7 nucleic acid representative

<400> 57

gaggttcagc ttgttgaatc agggggaggt ctggtacagc caggcggaag tttgaaactg 60

agttgtgcag cttctggatt tacgttcaac aaatacgcca tgaattgggt gagacaggca 120

ccgggcaagg ggcttgaatg ggtcgcaagg atccggtcca agtacgacta caaggacgat 180

gacgataagg ctgactctgt aaaagaccga tttacaatat ccagagacga ttcaaaaaac 240

actgcgtatc tccagatgaa caatttgaaa acagaggata ctgcggttta ctattgtgtg 300

agacacggca acttcggcaa cagctacatc agctattggg cctattgggg acagggcact 360

ctcgtaacgg tttcatccgg gggaggagga gactacaagg acgatgacga taagggcgga 420

ggctctcaga cggtcgtaac tcaggagcca tctctcactg ttagcccggg cggaactgtt 480

actctcacct gtgggagcag tactggggcg gttacttccg gcaactaccc taactgggtt 540

caacagaagc caggtcaggc accaagaggt ctgataggcg gaactaaatt cctcgcccct 600

ggtacccctg cacgattcag cggatccctt ttgggcggca aagcggctct tacactttct 660

ggagtccaac cggaagatga ggcggaatac tattgtgtac tttggtatag taatcgctgg 720

gtattcggcg gcggcaccaa actcactgtc cttggaggag gaggaagcgg cggaggttcc 780

caggtcaagc tggaggaatc gggtggaggc tcagtgcaga caggaggtag cctccggctc 840

acttgcgccg cttccggaag gacttcccgg agctacggga tgggctggtt tcggcaagcc 900

cccggaaagg agagagaatt cgtgtccgga attagctgga ggggcgactc aactggatac 960

gcggactccg tcaagggcag attcactatc tctcgggaca acgccaagaa caccgtggac 1020

ttgcaaatga attccctgaa gccggaggac actgccatct actactgtgc tgcggcagca 1080

ggatctgcct ggtacggcac cctttatgaa tacgattact ggggacaggg aacccaggtc 1140

acggtctcga gtcaccacca ccatcaccac 1170

<210> 58

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8 polypeptide construct

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

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

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

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

260 265 270

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

275 280 285

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly

325 330 335

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

340 345 350

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

355 360 365

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

370 375 380

Val Leu His His His His His His

385 390

<210> 59

<211> 1176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8 nucleic acid representative

<400> 59

gaagtccaac tggtggaatc gggcggtgga ctcgtgcagg ccggaggttc cctgcgcctt 60

tcctgtgcgg cttcgggaag aaccttctcc tcgtatgcca tgggatggtt ccgccaagcc 120

cctggaaaag agcgggaatt cgtcgtggcg atcaattgga gttccggttc gacttactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatt agccgggaca atgctaagaa caccatgtat 240

ctgcagatga actcactgaa acctgaggac acggcggtgt actactgcgc cgctgggtac 300

cagatcaatt ccggaaacta caacttcaag gactacgagt acgactactg gggtcagggc 360

acccaggtca ccgtgtccag cggaggaggt ggaagcggag gcggttccga agtgcagctc 420

gtcgagtccg ggggtggact ggtccaaccg ggcggatcac tgaagctgag ctgcgcagcc 480

tccggattca ccttcaacaa gtacgccatg aactgggtca gacaggcacc cgggaaggga 540

ctggaatggg tggcccggat caggtccaag tacaacaact acgccaccta ctacgcggac 600

agcgtgaagg ataggttcac catctcccgg gacgacagca agaacactgc ctacctccaa 660

atgaacaacc tcaagaccga agatactgcg gtgtattact gcgtgcgcca cgggaacttc 720

ggaaacagct acatcagcta ctgggcctac tggggccagg gcactctggt gaccgtgagt 780

tcaggaggag gcggcgacta caaggacgat gacgataagg gaggaggttc gcagaccgtg 840

gtgacccagg aaccctcact gaccgtgtcc ccaggaggaa ccgtgaccct tacctgtggc 900

tcctcgaccg gtgccgtgac gtccgggaac taccccaact gggtccagca aaagccggga 960

caagcccctc ggggactgat cgggggaact aaattcctcg cccctggcac tcctgcccgc 1020

ttcagcggca gcctcctggg aggaaaagcg gccctgacac tctcgggggt gcagcctgaa 1080

gatgaggccg aatactactg cgtgctgtgg tactccaatc gctgggtgtt tggagggggc 1140

accaagctta ccgtgctgca ccaccaccat caccac 1176

<210> 60

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8MS polypeptide construct

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
225 230 235 240
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
260 265 270
Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

325 330 335

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu

340 345 350

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp

355 360 365

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

370 375 380

His His His His His His

385 390

<210> 61

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8MS nucleic acid representative

<400> 61

gaggttcaac tggtggaatc aggaggcggt ttggttcagg caggagggtc attgcgattg 60

tcatgtgcgg cgtccgggcg gactttcagt tcttacgcga tgggttggtt taggcaagcg 120

ccgggcaaag agagggagtt tgtagtggca attaactgga gttctggatc aacttattac 180

gctgattccg tcaagggacg ctttacgatt agccgggata atgcaaaaaa cactatgtac 240

cttcaaatga actctctgaa accggaggac accgccgtct actattgcgc ggctggttat 300

cagatcaact ctgggaatta taatttcaaa gactatgaat atgattattg gggtcaaggc 360

acgcaagtta cagttagcag cggaggcggg gggtcaggtg gtgggagtga agtgcaattg 420

gtcgaatctg gaggcggcct ggtccaaccc gggggctcat tgaagttgtc ctgtgccgca 480

agtggattta cgttcaataa gtacgctatg aactgggtga gacaagcccc tggaaaggga 540

ctggaatggg tggcgcgcat aaggtcaaaa tacaataact acgcaaccta ctatgccgat 600

agtgtaaaag acagattcac catttctcga gacgattcta aaaataccgc gtatcttcaa 660

atgaataatt tgaagaccga ggatacagca gtgtattact gtgttagaca tggcaacttt 720

gggaactctt acatatctta ttgggcgtat tggggacaag ggaccctggt gacagtaagt 780

agcggaggcg gactgtccgg gcgaagcgac aaccatgggg gcagtcagac agtggtaacg 840

caagaaccga gtctcactgt atcaccagga ggtacagtga ccctcacatg cggatcctcc 900

acgggggcag tcacatctgg taattatcca aattgggttc agcagaagcc aggacaagct 960

ccacgaggat tgattggcgg gacaaaattt ctggccccag gaacgccggc caggtttagt 1020

ggtagcctgc ttggaggtaa agcggcgctg acgctttccg gcgtacaacc tgaagacgag 1080

gcagagtact actgtgtact ctggtactct aacaggtggg tgttcggagg tggaaccaaa 1140

ctcacggttt tgcatcacca tcatcatcat 1170

<210> 62

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8ML polypeptide construct

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

260 265 270
Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gln Thr Val
275 280 285
Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
290 295 300
Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
305 310 315 320
Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly

325 330 335
Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
340 345 350
Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
355 360 365
Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
370 375 380
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

385 390 395 400

<210> 63

<211> 1200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 8ML nucleic acid representative

<400> 63

gaggttcaac tggtggaatc aggaggcggt ttggttcagg caggagggtc attgcgattg 60

tcatgtgcgg cgtccgggcg gactttcagt tcttacgcga tgggttggtt taggcaagcg 120

ccgggcaaag agagggagtt tgtagtggca attaactgga gttctggatc aacttattac 180

gctgattccg tcaagggacg ctttacgatt agccgggata atgcaaaaaa cactatgtac 240

cttcaaatga actctctgaa accggaggac accgccgtct actattgcgc ggctggttat 300

cagatcaact ctgggaatta taatttcaaa gactatgaat atgattattg gggtcaaggc 360

acgcaagtta cagttagcag cggaggcggg gggtcaggtg gtgggagtga agtgcaattg 420

gtcgaatctg gaggcggcct ggtccaaccc gggggctcat tgaagttgtc ctgtgccgca 480

agtggattta cgttcaataa gtacgctatg aactgggtga gacaagcccc tggaaaggga 540

ctggaatggg tggcgcgcat aaggtcaaaa tacaataact acgcaaccta ctatgccgat 600

agtgtaaaag acagattcac catttctcga gacgattcta aaaataccgc gtatcttcaa 660

atgaataatt tgaagaccga ggatacagca gtgtattact gtgttagaca tggcaacttt 720

gggaactctt acatatctta ttgggcgtat tggggacaag ggaccctggt gacagtaagt 780

agcggaggcg ggagcggggg atctggactt agtggccggt cagataatca tggaagcggc 840

ggatcagggg gcagtcagac agtggtaacg caagaaccga gtctcactgt atcaccagga 900

ggtacagtga ccctcacatg cggatcctcc acgggggcag tcacatctgg taattatcca 960

aattgggttc agcagaagcc aggacaagct ccacgaggat tgattggcgg gacaaaattt 1020

ctggccccag gaacgccggc caggtttagt ggtagcctgc ttggaggtaa agcggcgctg 1080

acgctttccg gcgtacaacc tgaagacgag gcagagtact actgtgtact ctggtactct 1140

aacaggtggg tgttcggagg tggaaccaaa ctcacggttt tgcatcacca tcatcatcat 1200

<210> 64

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 9 polypeptide construct

<400> 64

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
130 135 140
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
145 150 155 160
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
180 185 190
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
210 215 220
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr

340 345 350

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile

355 360 365

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

370 375 380

His His His His His His

385 390

<210> 65

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 9 nucleic acid representative

<400> 65

caagtcaaac ttgaagaaag tggtggtgga tccgtgcaaa caggcggatc cctgcgcctg 60

acgtgtgcgg cgtcaggaag gacttctagg tcatacggta tgggttggtt caggcaagcc 120

cctgggaagg agagggagtt cgtttcaggc atcagctgga ggggagactc tactggctac 180

gcagacagcg tcaaaggcag atttacaatc agcagagaca atgcgaagaa cactgttgac 240

ctgcaaatga acagcttgaa accagaagat acagctatct actattgcgc tgccgcagcc 300

ggatcagcct ggtacggcac gctgtatgag tatgattatt ggggacaagg cacgcaggta 360

acagtcagct ctggcggtgg ggggagcggg ggtggaagtc aaaccgtcgt tactcaggaa 420

ccatcactga ctgtgtctcc tgggggcact gtaactctta cgtgtggttc atctacaggc 480

gctgtcacca gtggcaacta tcctaactgg gtccagcaga agcctggtca ggctcctcgg 540

gggcttattg gaggtacaaa gttccttgct ccgggcacac ccgcaaggtt tagcgggtca 600

ttgcttggag gcaaggctgc cctcactctt tccggcgtgc aaccagaaga tgaagccgaa 660

tattattgcg tgctgtggta ctccaatcga tgggtctttg gtggtgggac taagctgaca 720

gtccttgggg gcggcgggga ctataaagat gatgatgata agggggggtgg gtccgaggtg 780

cagcttgttg aatctggcgg gggccttgtg caacctgggg gttccctgaa gctcagctgt 840

gccgcttcag gtttcacatt caataagtac gccatgaact gggtgcggca ggccccaggt 900

aagggtcttg aatgggtcgc tagaatacgc agtaagtacg actacaaaga cgatgacgac 960

aaagcggact cagtaaaaga ccgctttacg ataagtcgcg acgattccaa gaacacggcg 1020

tatctccaaa tgaacaatct taaaacggag gacacagcag tctactactg tgtccgccac 1080

ggcaatttcg gtaatagtta catcagttat tgggcctact ggggccaggg tactctcgtg 1140

actgtctcat cacatcacca ccaccatcac 1170

<210> 66

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 10 polypeptide construct

<400> 66

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

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

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
65 70 75 80

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser

85 90 95

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr

275 280 285

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

290 295 300

Arg Glu Phe Val Val Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn
355 360 365

Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
370 375 380

Val Ser Ser His His His His His His
385 390

<210> 67

<211> 1179

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 10 nucleic acid representative

<400> 67

cagacggtgg tcactcaaga accttccttg actgtatctc cgggcgggac agtcactctt 60

acgtgtggat caagcactgg cgcggttact agtggcaact accctaattg ggtacagcag 120

aaaccgggcc aagcgccgag aggtctgatt ggggattata aggatgacga cgacaagggt 180

acgccagcac gcttttctgg gtccttgctc ggtggaaagg cagccctgac tctcagtggc 240

gttcagccgg aggacgaggc tgaatattat tgcgtcttgt ggtactccaa caggtgggtc 300

ttcgggggcg gtacaaagtt gaccgtcctc gggggcggag gcgactataa agacgatgat 360

gacaaaggtg gtggttcaga agtgcagctt gtggagagcg ggggtggtct ggtgcaaccg 420

ggaggctctc tcaagctcag ttgcgcagca tctgggttta ctttcaacaa atacgcgatg 480

aactgggtta ggcaggctcc gggtaagggg ctcgaatggg ttgccagaat ccggtctaag 540

tataacaact atgctactta ttacgctgac agtgtaaagg atcgctttac tatctcccga 600

gatgattcca agaacacggc gtatttgcag atgaacaatt tgaagacgga ggataccgct 660

gtttactatt gtgttcggca tgggaatttc ggaaactcct atataagtta ctgggcatac 720

tggggtcaag gcacactcgt gactgtaagt tctgggggcg gtggaagcgg agggggatca 780

gaggtgcaac tcgttgagag cggcgggggc ttggtacagg cagggggggtc actcaggctc 840

tcttgtgcgg cctcagggag aactttcagt tcatatgcga tgggttggtt taggcaggct 900

cctggtaaag aaagagaatt tgtcgtggca atcaattgga gttccggttc cacgtattat 960

gcggatagcg ttaagggcag attcacgata agtagggata acgcgaaaaa caccatgtac 1020

ctgcaaatga attctcttaa accggaggac acagcggttt attactgtgc ggccggatac 1080

caaatcaaca gcggtaatta taacttcaaa gactacgaat atgattactg ggggcagggg 1140

actcaggtaa ctgttagttc acaccatcac catcatcat 1179

<210> 68

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 11 polypeptide construct

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

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

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

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
145 150 155 160

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

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

370 375 380

His His His His His

385

<210> 69

<211> 1167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 11 nucleic acid representative

<400> 69

caggtcaaac tcgaagagtc tggaggagga agtgtgcaga cgggcggtag cctgcgcctt 60

acttgcgcgg cttcaggccg aacatccaga tcatacggaa tgggatggtt tagacaagcg 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtttcagga atatcatggc ggggagattc aacagggtat 180

gccgacagcg tcaaaggacg cttcactatt agcagagaca atgcaaaaaa tactgtagac 240

cttcagatga attccctgaa gccggaggat acggctattt actattgcgc ggctgctgcc 300

gggtcagcct ggtacgggac attgtatgaa tatgattatt gggggcaagg aacccaagtt 360

acagttagca gtgggggtgg gggcagtgga ggtggttccc aaacggtggt gactcaagaa 420

ccatccctga ctgttagtcc gggagggacc gtaactctca cttgtggttc atccacagga 480

gccgtgacgt ccggtaacta tccgaactgg gtacaacaaa agccgggcca agcaccccga 540

ggtctgattg gtgggacaaa gtttctggcc cctgggacac ccgctcggtt ctcagggtcc 600

ctcctgggcg gaaaggccgc gcttacgttg tccggcgtgc agcctgaaga tgaggcagaa 660

tactattgtg tgctttggta ctctaatagg tgggtttttg gtgggggtac caagttgact 720

gtcctgggtg gagggggaga ctataaagac gatgacgaca aaggtggagg aagtgaggtg 780

caactcgtag aaagtggggg cggacttgtt caaccagggg gcagcctgaa gctgtcttgt 840

gcagcaagtg ggttcacctt taataaatac gcaatgaatt gggtgagaca ggccccaggc 900

aagggccttg agtgggtcgc gcgaatacga agcaagtaca ataactatgc tacatactat 960

gcggactctg ttaaggaccg attcaccatc agtcgagatg actctaaaaa tacggcgtac 1020

ctccaaatga ataacctcaa aacggaagac acggcggtgt attactgtgt taggcatggc 1080

aactttggta atagctacat tagctactgg gcttactggg gccaaggcac cttggttact 1140

gttagttccc atcaccatca tcatcac 1167

<210> 70

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 12 polypeptide construct

<400> 70

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

165 170 175

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

180 185 190

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr

275 280 285

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

290 295 300

Arg Glu Phe Val Val Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn

355 360 365

Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

370 375 380

Val Ser Ser His His His His His His

385 390

<210> 71

<211> 1179

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 12 nucleic acid representative

<400> 71

gaagtgcagc tggtagagag cggtggtggg ttggtgcagc ctggtggtag cttgaaattg 60

tcatgtgcgg catctgggtt tacttttaat aagtacgcca tgaactgggt gcgccaagcg 120

cctggtaaag gtcttgagtg ggtcgccaga atacggtcta aatatgatta caaagatgac 180

gacgacaagg ccgacagcgt gaaagaccgc tttacaataa gtagggatga cagtaaaaac 240

accgcttatt tgcaaatgaa taaccttaag acggaggaca ctgctgtata ttattgtgta 300

aggcatggca acttcgggaa ttcatacatt tcatattggg catactgggg tcaaggcacg 360

ctcgtaacgg tcagttccgg cggcggggga gactataagg atgatgacga caagggcgga 420

ggttcccaga cagtcgtcac gcaagaaccc agccttacag tttctcctgg cggtacagta 480

acattgacct gtggcagcag cactggtgcg gtgacatctg gtaattaccc aaactgggtt 540

cagcaaaagc ctggccaagc cccaagagga ctgattggtg gaaccaagtt cctggcccct 600

ggcacaccgg cgagattttc cgggtcattg ttgggggta aagctgcgct gactttgtct 660

ggtgttcaac ctgaagatga agccgaatat tattgtgtct tgtggtacag taatagatgg 720

gtgtttggtg gggggactaa gctaacggtc cttggcggag ggggatctgg tggaggatct 780

gaggtgcaac ttgttgagag cggcggagga cttgttcagg ccggaggctc acttcgcctt 840

agctgtgctg ctagtggaag aacgttcagt tcttacgcta tgggatggtt tagacaagct 900

ccaggaaaag aaagggagtt cgtcgtggct ataaattggt cttccgggag tacatattac 960

gccgacagcg tcaaagggag atttacgatc tctcgggaca acgctaaaaa cacgatgtac 1020

ctgcaaatga atagcttgaa acccgaggat accgctgtgt actactgcgc cgccgggtat 1080

cagatcaaca gtggtaacta taacttcaag gactacgagt acgactactg gggccaggga 1140

actcaggtca ccgtgagttc tcatcaccac catcaccac 1179

<210> 72

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 14 polypeptide construct

<400> 72

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

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

245 250 255
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly
260 265 270
Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro
275 280 285
Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr
290 295 300
Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

305 310 315 320
Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro
325 330 335
Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
340 345 350
Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
355 360 365
Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

370 375 380

His His His His His His

385 390

<210> 73

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 14 nucleic acid representative

<400> 73

caagtcaagt tggaagagtc cggtggtggt tcagtacaga ccggcgggtc tctccgactt 60

acgtgtgccg caagcggacg aacatccagg tcctatggca tgggttggtt tcgccaggct 120

ccagggaagg aacgcgagtt cgtcagtggg attagttggc gaggtgactc cactgggtac 180

gcagattcag ttaaaggccg cttcaccatc tcacgagaca atgctaagaa tacagttgat 240

ctccaaatga atagtctcaa acccgaagat acagctatct attattgtgc ggctgccgca 300

gggtcagcct ggtatggaac tttgtatgaa tacgactatt gggggcaggg gacgcaagtc 360

acagtttcct ccggtggagg tggatcaggg ggaggctccg aggtgcaact cgtagagtcc 420

ggtggcggac tcgtccagcc tggcggatca ctgaagttgt catgcgcggc tagtggtttc 480

actttcaata aatacgccat gaattgggta cgccaagcgc ctgggaaggg acttgaatgg 540

gtggcgagaa tccgctccaa atataataac tacgctacgt attatgcaga ctctgtcaag 600

gatcggttca caatatccag ggacgacagt aaaaacaccg cttaccttca gatgaacaat 660

ttgaagacgg aagataccgc ggtgtattat tgtgtacgcc atggtaattt tggtaactcc 720

tatatttctt actgggccta ctggggacaa ggaactctgg tcactgtgtc atctggtggg 780

ggaggcgact acaaagatga tgatgacaaa ggaggaggaa gccaaacagt agtaacccag 840

gaacctagtc ttactgtcag tcctggtggt acggtaacct tgacgtgtgg ttccagcacg 900

ggagcagtga cttcaggcaa ctatcctaac tgggtacaac agaaacccgg acaagcacca 960

cgaggattga ttggtgacta caaagacgac gacgataaag gcacccccgc taggttctct 1020

ggtagtcttt tgggaggcaa ggcagcgttg acactctcag gggtgcaacc cgaggatgag 1080

gcagaatatt actgtgtact gtggtactca aatagatggg tgtttggcgg gggcacaaaa 1140

cttactgtat tgcatcacca tcaccaccac 1170

<210> 74

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 15 polypeptide construct

<400> 74

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

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

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

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

Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly
180 185 190

Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro
210 215 220

Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr
225 230 235 240
Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Asp
260 265 270
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
275 280 285

Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
290 295 300
Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp
305 310 315 320
Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
325 330 335
Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
340 345 350

Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe
355 360 365
Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg His His His His His His
370 375 380

<210> 75
<211> 1152
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 15 nucleic acid representative
<400> 75

gaggttcagt tggtggagtc aggtgggggc ttggttcaag caggtggaag tctgcggctt 60
tcctgtgccg ctagtggtcg gaccttcagt tcatatgcta tgggatggtt ccggcaagcc 120

ccgggcaagg agcgcgagtt tgtcgtagcg attaattggt catcagggtc tacgtattac 180
gcggattccg ttaagggcag gttcacaata tcccgggaca acgccaagaa taccatgtat 240
cttcaaatga actcccttaa accagaggat actgctgttt attactgcgc ggctgggtat 300
caaataaaca gcgggaacta caacttcaaa gactatgagt acgactactg gggtcaggga 360

acccaagtca ctgtgagttc aggtggaggc ggaagcggag gcggttccca agtgcaactg 420

gttcagtccg gaggaggcgt ggttcagccc gggcgaagcc tcaggctgtc ttgtaaagca 480

tccggatata cattcaccag gtacaccatg cactgggtga gacaagcacc tggtaagggc 540

cttgagtgga tcggatacat aaacccaagt cgaggataca ccaattacaa tcaaaaggtc 600

aaagacaggt tcacgatctc acgagataat tcaaaaaaca ctgcgttcct gcaaatggat 660

agcctgcggc ctgaggatac gggtgtgtac ttctgtgcac gctactatga tgaccactac 720

tgtcttgatt actggggaca agggaccccg gtgacggtat cctccggggg aggcggcgac 780

tacaaagatg acgacgataa aggggggaggc tccgacattc aaatgaccca atctcccagt 840

agtctgagtg cttccgtcgg tgaccgggtt acaataacgt gctcagcgtc ctcttctgtc 900

tcttacatga attggtacca gcaaaccccc ggcaaagccc ctaagagatg gatctatgat 960

acctccaaat tggcgtctgg cgtgccctcc cgattcagtg ggtctggatc aggtacggac 1020

tacaccttca caatttcctc attgcagcca gaagatatag caacctacta ctgtcaacaa 1080

tggtcctcaa atccctttac cttcgggcaa ggaaccaagc tccaaatcac gcggcaccac 1140

caccatcacc ac 1152

<210> 76

<211> 517

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 16 polypeptide construct

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

260 265 270

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

275 280 285

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

325 330 335

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
340 345 350
Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
355 360 365
Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
370 375 380
Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
385 390 395 400

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
405 410 415
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
420 425 430
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
435 440 445
Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
450 455 460

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
465 470 475 480
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
485 490 495
Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
500 505 510
His His His His His
515

<210> 77
<211> 1551
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Prodent 16 nucleic acid representative
<400> 77
gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60
tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatcagtaga gatgacagta agaacacggc ttatttgcaa 660

atgaacaact tgaagacaga agatacggcg gtctattatt gtgtacgaca cgcaaatttt 720

gggaattcat atataagcta ttgggcatac tggggtcaag gaacccttgt tacggtgagc 780

agcgggggcg gtggtgacta taaggacgac gatgacaaag gcggcggctc ccagactgtg 840

gtaacacagg aaccatcttt gacagtaagt cctggaggta cggtcacgct cacttgtggg 900

tcctcaaccg gggctgtaac gtcaggcaat taccctaact gggtccaaca gaagcctgga 960

caagctccca ggggtctgat aggcgattac aaagatgatg atgataaggg cactccagcg 1020

cgctttagcg gatcccttct gggtggaaaa gcagccctca ctctgagtgg agtacaaccc 1080

gaggatgagg cggaatatta ttgcgtgctc tggtattcaa accgctgggt cttcggtggc 1140

ggtacgaaac ttactgtact gggggggaggc ggctcaggcg gcggatcaga agtgcagctt 1200

gttgaatctg gcggaggtct ggtccagcca ggtaacagct tgagactgtc ctgtgctgct 1260

agcggcttta ccttctctaa attcggtatg agttgggttc ggcaagcccc tggaaagggt 1320

ttggaatggg tatcaagcat tagtggttct gggcgagata cactctatgc cgaatcagtg 1380

aagggccgct ttaccattag tagggataac gctaaaacta ctctgtatct gcaaatgaat 1440

agtctgagac cagaagatac tgccgtttac tactgcacaa taggggggatc tctgagcgtt 1500

tcatctcaag gtacacttgt gactgttagc agtcatcatc atcatcacca c 1551

<210> 78

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 17 polypeptide construct

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

305 310 315 320
Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly
325 330 335
Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala
340 345 350
Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly
355 360 365
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

370 375 380
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
385 390 395 400
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
405 410 415
Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
420 425 430
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

435 440 445
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
450 455 460
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
465 470 475 480
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
485 490 495
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His

500 505 510

His His

<210> 79

<211> 1542

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 17 nucleic acid representative

<400> 79

gaagtgcagc ttgttgaatc tggcggaggt ctggtccagc caggtaacag cttgagactg 60

tcctgtgctg ctagcggctt taccttctct aaattcggta tgagttgggt tcggcaagcc 120

cctggaaagg gtttggaatg ggtatcaagc attagtggtt ctgggcgaga tacactctat 180

gccgaatcag tgaagggccg ctttaccatt agtagggata acgctaaaac tactctgtat 240

ctgcaaatga atagtctgag accagaagat actgccgttt actactgcac aataggggga 300

tctctgagcg tttcatctca aggtacactt gtgactgtta gcagtggggg aggcggctca 360

ggcggcggat cagaggttca gcttgttgaa tcaggggggag gtctggtaca gccaggcgga 420

agtttgaaac tgagttgtgc agcttctgga tttacgttca acaaatacgc catgaattgg 480

gtgagacagg caccgggcaa ggggcttgaa tgggtcgcaa ggatccggtc caagtacgac 540

tacaaggacg atgacgataa ggctgactct gtaaaagacc gatttacaat atccagagac 600

gattcaaaaa acactgcgta tctccagatg aacaatttga aaacagagga tactgcggtt 660

tactattgtg tgagacacgg caacttcggc aacagctaca tcagctattg ggcctattgg 720

ggacagggca ctctcgtaac ggtttcatcc gggggaggag gagactacaa ggacgatgac 780

gataagggcg gaggctctca gacggtcgta actcaggagc catctctcac tgttagcccg 840

ggcggaactg ttactctcac ctgtgctagc agtactgggg cggttacttc cggcaactac 900

cctaactggg ttcaacagaa gccaggtcag gcaccaagag gtctgatagg cggaactaaa 960

ttcctcgtcc ctggtacccc tgcacgattc agcggttccc ttttgggcgg caaagcggct 1020

cttacacttt ctggagtcca accggaagat gaggcggaat actattgtac cctttggtat 1080

agtaatcgct gggtattcgg cggcggcacc aaactcactg tccttggagg aggaggaagc 1140

ggcggaggtt cccaggtcaa gctggaggaa tcgggtggag gctcagtgca gacaggaggt 1200

agcctccggc tcacttgcgc cgcttccgga aggacttccc ggagctacgg gatgggctgg 1260

tttcggcaag ccccccggaaa ggagagagaa ttcgtgtccg gaattagctg gaggggcgac 1320

tcaactggat acgcggactc cgtcaagggc agattcacta tctctcggga caacgccaag 1380

aacaccgtgg acttgcaaat gaattccctg aagccggagg acactgccat ctactactgt 1440

gctgcggcag caggatctgc ctggtacggc acccttttatg aatacgatta ctggggacag 1500

ggaacccagg tcacggtctc gagtcaccac caccatcacc ac 1542

<210> 80

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 18 polypeptide construct

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

225 230 235 240
Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
245 250 255
Lys Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
260 265 270
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
275 280 285
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

290 295 300
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp
305 310 315 320
Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg
325 330 335
Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr
340 345 350
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn

355 360 365
Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
370 375 380
Val Ser Ser His His His His His His
385 390

<210> 81

<211> 1179

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 18 nucleic acid representative

<400> 81

gaggtccaac ttgttgagag cggtgggga cttgtacagg ccggagggtc cttgaggctg 60

agttgtgctg cgtccggacg caccttcagt agttatgcga tgggatggtt ccggcaagcg 120

ccggggaaag agagagaatt tgttgtcgct atcaattggt ccagtgggag cacttattac 180

gctgactctg taaaaggaag atttactata tctcgagata atgctaagaa caccatgtat 240

cttcagatga actctctgaa accagaggat actgctgtgt attactgtgc tgcgggatat 300

cagataaatt caggtaatta taactttaaa gactatgagt atgactactg gggacagggg 360

actcaagtta cggtgagttc aggcggcggg ggttctgggg gtggaagcca gaccgtcgtg 420

acccaggaac catctcttac agtctccccg ggaggcactg taacccttac ctgcgggtca 480

tcaactggcg ctgtaacgtc cggcaactac cccaactggg tgcagcagaa accgggacag 540

gcgccacgag gcctgatagg tgggactaag tttcttgctc caggaactcc tgctcgattt 600

tctggcagtc tgttgggcgg caaggcagcc ctgacacttt ctggtgtgca accggaggac 660

gaggctgagt actactgcgt actctggtat tcaaatcgat gggtttttgg gggtggaacg 720

aaattgaccg ttctcggagg tggtggtgac tataaagatg atgacgacaa aggtggtgga 780

tccgaagtcc aactcgtcga gtccgggggа ggacttgtcc aacctggagg atcattgaaa 840

ctcagttgtg cagcctccgg gttcacattt aataaatacg ccatgaattg ggtccggcaa 900

gccccaggca aggggcttga gtgggttgcg cggatccgat caaagtacga ctataaagac 960

gatgacgata aggctgattc agtcaaagac aggtttacca taagtcgcga tgacagcaag 1020

aacaccgctt accttcaaat gaacaatctg aaaacagaag acaccgcagt atactactgc 1080

gtgcgccacg gcaattttgg taacagttac atttcctatt gggcgtattg ggggcaggga 1140

actctcgtca cggtaagttc ccatcatcac catcatcat 1179

<210> 82

<211> 514

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 19 polypeptide construct

<400> 82

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

```
            20                  25                  30
Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65                  70                  75                  80

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

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

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr
    210                 215                 220
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225                 230                 235                 240
Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly
                245                 250                 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
            260                 265                 270
```

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

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
340 345 350
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
355 360 365
Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
370 375 380
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
405 410 415
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln
420 425 430
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
435 440 445
Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
450 455 460

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
465 470 475 480
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
485 490 495
Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His
500 505 510
His His

<210> 83

<211> 1542

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 19 nucleic acid representative

<400> 83

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720

gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780

cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt caataagtac gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900

aaagggttgg aatgggtggc acgcattagg tctaaatacg attacaagga cgacgacgac 960

aaagctgaca gcgtaaaaga ccgatttacg ataagccggg atgattctaa gaacactgct 1020

tatttgcaga tgaataattt gaagaccgag gatactgctg tctattattg cgtccgccac 1080

ggtaattttg gtaactctta cattagctat tgggcgtatt gggggcaggg cactctggtc 1140

accgtctcat ctggcggagg gggcagtggc ggcgggtcag aggttcaact tgtcgagtct 1200

ggaggcggtc tcgtacaacc ggggaatagt ctccgactct cttgcgctgc gtccgggttc 1260

acgttctcaa agtttgggat gtcttgggtt aggcaagccc caggtaaggg actcgaatgg 1320

gtcagcagca tctcaggctc cggcagagac acgttgtatg ccgaaagtgt caaagggagg 1380

ttcacaatct ctcgggacaa tgcaaaaacc accttgtatc tccaaatgaa ctcactccgg 1440

cctgaggaca cagcagttta ctactgtacg ataggagggt cccttagcgt atcttctcag 1500

ggaactttgg taacggtcag ctcccaccac catcatcatc ac 1542

<210> 84

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 19 CD3plus polypeptide construct

<400> 84

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

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

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

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285

Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

435 440 445

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460
Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
500 505 510

His

<210> 85
<211> 1539
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 19 CD3plus nucleic acid representative
<400> 85
caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60
acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120
ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180
gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240
ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360
acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420
ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480
gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540
ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600
cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660
tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720

gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780
cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt caataagtac gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900

aaagggttgg aatgggtggc acgcattagg tccaagtaca acaactacgc cacctactac 960

gcggacagcg taaaagaccg atttacgata agccgggatg attctaagaa cactgcttat 1020

ttgcagatga ataatttgaa gaccgaggat actgctgtct attattgcgt ccgccacggt 1080

aattttggta actcttacat tagctattgg gcgtattggg ggcagggcac tctggtcacc 1140

gtctcatctg gcggaggggg cagtggcggc gggtcagagg ttcaacttgt cgagtctgga 1200

ggcggtctcg tacaaccggg gaatagtctc cgactctctt gcgctgcgtc cgggttcacg 1260

ttctcaaagt ttgggatgtc ttgggttagg caagccccag gtaagggact cgaatgggtc 1320

agcagcatct caggctccgg cagagacacg ttgtatgccg aaagtgtcaa agggaggttc 1380

acaatctctc gggacaatgc aaaaaccacc ttgtatctcc aaatgaactc actccggcct 1440

gaggacacag cagtttacta ctgtacgata ggagggtccc ttagcgtatc ttctcaggga 1500

actttggtaa cggtcagctc ccaccaccat catcatcac 1539

<210> 86

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 20 polypeptide construct

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

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

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
275 280 285
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
290 295 300

Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
305 310 315 320
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His Ser Trp
325 330 335
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
340 345 350

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
355 360 365

Leu Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
370 375 380
Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
385 390 395 400
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
405 410 415
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
420 425 430

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
435 440 445
Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
450 455 460
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
465 470 475 480
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
485 490 495

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
500 505 510
His His His His
515

<210> 87
<211> 1548
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 20 nucleic acid representative
<400> 87
gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60
tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120
cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatctctcga gatgacagta agaacacggc ttatttgcaa 660

atgaacaact tgaagacaga agatacggcg gtctattatt gtgtacgaca cgcaaatttt 720

gggaattcat atataagcta ttgggcatac tggggtcaag gaacccttgt tacggtgagc 780

agcgggggcg gtggtgacta taaggacgac gatgacaaag gcggcggatc ccagactgtg 840

gtaacacagg aaccatcttt gacagtaagt cctggaggta cggtcacgct cacttgtggg 900

tcctcaaccg gggctgtaac gtcaggccat taccctaact gggtccaaca gaagcctgga 960

caagctccca ggggtctgat aggcggaact tcaaacaagc actcttggac tccagcgcgc 1020

tttagcggtt cccttctggg tggaaaagca gccctcactc tgagtggagt acaacccgag 1080

gatgaggcgg aatattattg cgtgctctgg ggttcacgcc gctgggtctt cggtggcggt 1140

acgaaactta ctgtactggg gggaggcggc tcaggcggcg gatcagaagt gcagcttgtt 1200

gaatctggcg gaggtctggt ccagccaggt aacagcttga gactgtcctg tgctgcaagc 1260

ggctttacct tctctaaatt cggtatgagt tgggttcggc aagcccctgg aaagggtttg 1320

gaatgggtat caagcattag tggttctggg cgagatacac tctatgccga atcagtgaag 1380

ggccgcttta ccattagtag ggataacgct aaaactactc tgtatctgca aatgaatagt 1440

ctgagaccag aagatactgc cgtttactac tgcacaatag ggggatctct gagcgtttca 1500

tctcaaggta cacttgtgac tgttagcagt catcatcatc atcaccac 1548

<210> 88

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 21 polypeptide construct

<400> 88

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly
180 185 190
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240
Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly
245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
275 280 285

Gly Ser Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Ala Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Lys Phe Gly Lys Ser Tyr Ile Ala
355 360 365
Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
435 440 445
Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460
Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
500 505 510
His

<210> 89

<211> 1539

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 21 nucleic acid representative

<400> 89

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720

gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780

cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt ctctggttcc gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900

aaagggttgg aatgggtggg aagaatacgc agtaaagcca attcttatgc gactgcttat 960

gccgctagtg taaaggaccg atttacgata agccgggatg attctaagaa cactgcttat 1020

ttgcagatga ataatttgaa gaccgaggat actgctgtct attattgcgt ccgccacggt 1080

aaatttggta agtcttacat tgccttttgg gcgtattggg ggcagggcac tctggtcacc 1140

gtctcatctg gcggaggggg cagtggcggc gggtcagagg ttcaacttgt cgagtctgga 1200

ggcggtctcg tacaaccggg gaatagtctc cgactctctt gcgctgcgtc cgggttcacg 1260

ttctcaaagt ttgggatgtc ttgggttagg caagccccag gtaagggact cgaatgggtc 1320

agcagcatct caggctccgg cagagacacg ttgtatgccg aaagtgtcaa agggaggttc 1380

acaatctctc gggacaatgc aaaaaccacc ttgtatctcc aaatgaactc actccggcct 1440

gaggacacag cagtttacta ctgtacgata ggagggtccc ttagcgtatc ttctcaggga 1500

actttggtaa cggtcagctc ccaccaccat catcatcac 1539

<210> 90

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 22 polypeptide construct

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu

210 215 220
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe
225 230 235 240
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

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

340 345 350
Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr
355 360 365
Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
370 375 380
Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
385 390 395 400
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

405 410 415
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
420 425 430
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly

435 440 445

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

485 490 495

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His

500 505 510

His His His His

515

<210> 91

<211> 1548

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 22 nucleic acid representative

<400> 91

Gly Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Gly

1 5 10 15

Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Thr

20 25 30

Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys

35 40 45

Thr Cys Cys Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr

50 55 60

Gly Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Gly

65 70 75 80

Cys Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Ala Thr

85 90 95

Gly Cys Cys Ala Thr Gly Gly Gly Ala Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys

100 105 110

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala

115 120 125

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Thr Cys

130 135 140

Gly Thr Thr Gly Cys Gly Ala Thr Cys Ala Ala Thr Thr Gly Gly Ala

145 150 155 160

Gly Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Gly Thr Ala

165 170 175

Thr Thr Ala Thr Gly Cys Gly Gly Ala Thr Thr Cys Thr Gly Thr Ala

180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Thr Ala

195 200 205

Thr Cys Thr Cys Ala Cys Gly Cys Gly Ala Thr Ala Ala Thr Gly Cys

210 215 220

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Cys Cys Ala Thr Gly Thr Ala Thr

225 230 235 240

Cys Thr Thr Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys

245 250 255

Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys

260 265 270

Gly Gly Cys Ala Gly Thr Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr

275 280 285

Gly Cys Thr Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala

290 295 300

Thr Cys Ala Ala Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala Ala Ala Thr Thr Ala

305 310 315 320

Cys Ala Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys

325 330 335

Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly

340 345 350

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr

355 360 365

Ala Ala Cys Cys Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly

370 375 380

Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly

385 390 395 400

Gly Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala

405 410 415

Gly Cys Thr Cys Gly Thr Thr Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr

420 425 430

Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys

435 440 445

Cys Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Ala

450 455 460

Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys

465 470 475 480

Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Thr Ala

485 490 495

Ala Cys Ala Ala Ala Thr Ala Cys Gly Cys Thr Ala Thr Cys Ala Ala

500 505 510

Cys Thr Gly Gly Gly Thr Ala Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys

515 520 525

Cys Cys Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr Gly

530 535 540

Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr

545 550 555 560

Ala Cys Gly Cys Ala Gly Thr Ala Ala Ala Thr Ala Cys Ala Ala Thr

565 570 575

Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Cys Gly Ala Cys Thr Thr Ala Thr Thr

580 585 590

Ala Thr Gly Cys Cys Gly Ala Thr Cys Ala Ala Gly Thr Ala Ala Ala

595 600 605

Gly Gly Ala Cys Cys Gly Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Thr Cys

610 615 620

Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Ala

625 630 635 640

Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr

645 650 655

Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly

660 665 670

Ala Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly

675 680 685

Cys Gly Gly Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr

690 695 700

Ala Cys Gly Ala Cys Ala Cys Gly Cys Ala Ala Ala Thr Thr Thr Thr

705 710 715 720

Gly Gly Gly Ala Ala Thr Thr Cys Ala Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala

725 730 735

Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Cys Ala Thr Ala Cys Thr Gly

740 745 750

Gly Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Thr Thr

755 760 765

Gly Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly

770 775 780

Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala

785 790 795 800

Thr Ala Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Cys Gly Ala Thr Gly Ala Cys

805 810 815

Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Cys

820 825 830

Ala Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Thr Thr Ala Cys Thr Cys Ala

835 840 845

Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala

850 855 860

Gly Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala

865 870 875 880

Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr Gly

885 890 895

Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr

900 905 910

Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Thr Ala

915 920 925

Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Ala Ala Thr Thr Gly Gly Gly Thr

930 935 940

Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala

945 950 955 960

Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys

965 970 975

Thr Thr Ala Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Cys Gly Ala Ala

980 985 990

Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr

995 1000 1005

Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys

1010 1015 1020

Ala Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly

1025 1030 1035

Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys

1040 1045 1050

Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys

1055 1060 1065

Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr

1070 1075 1080

Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr

1085 1090 1095

Thr Gly Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr

1100 1105 1110

Thr Cys Thr Ala Ala Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys

1115 1120 1125

Thr Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Cys Gly

1130 1135 1140

Ala Ala Ala Cys Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Thr Thr

1145 1150 1155

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Ala

1160 1165 1170

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala

1175 1180 1185

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Thr Gly Thr Thr Gly Ala Ala

1190 1195 1200

Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Thr Cys Thr Gly

1205 1210 1215

Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Cys

1220 1225 1230

Ala Gly Cys Thr Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Thr Cys Cys

1235 1240 1245

Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys

1250 1255 1260

Thr Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Cys Thr Cys Thr Ala Ala Ala

1265 1270 1275

Thr Thr Cys Gly Gly Thr Ala Thr Gly Ala Gly Thr Thr Gly Gly

1280 1285 1290

Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr

1295 1300 1305

Gly Gly Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Thr Thr Gly Gly Ala Ala

1310 1315 1320

Thr Gly Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Ala Gly Cys Ala Thr Thr

1325 1330 1335

Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Ala

1340 1345 1350

Gly Ala Thr Ala Cys Ala Cys Thr Cys Thr Ala Thr Gly Cys Cys

1355 1360 1365

Gly Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys

1370 1375 1380

Cys Gly Cys Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Thr Thr Ala Gly Thr

1385 1390 1395

Ala Gly Gly Gly Ala Thr Ala Ala Cys Gly Cys Thr Ala Ala Ala

1400 1405 1410

Ala Cys Thr Ala Cys Thr Cys Thr Gly Thr Ala Thr Cys Thr Gly

1415 1420 1425

Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Gly Thr Cys Thr Gly

1430 1435 1440

Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Thr

1445 1450 1455

Gly Cys Cys Gly Thr Thr Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys

1460 1465 1470

Ala Cys Ala Ala Thr Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ala Thr Cys Thr

1475 1480 1485

Cys Thr Gly Ala Gly Cys Gly Thr Thr Thr Cys Ala Thr Cys Thr

1490 1495 1500

Cys Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Ala Cys Thr Thr Gly Thr Gly

1505 1510 1515

Ala Cys Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Ala Thr

1520 1525 1530

Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys

1535 1540 1545

<210> 92

<211> 1041

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 23 polypeptide construct

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

260 265 270

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

275 280 285

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

325 330 335

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala

340 345 350

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

355 360 365

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

420 425 430

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

435 440 445

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
485 490 495
Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
500 505 510
Gly Gly Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gln

515 520 525
Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly Ser
530 535 540
Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr Gly
545 550 555 560
Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ser
565 570 575
Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

580 585 590
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu
595 600 605
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
610 615 620
Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp Tyr
625 630 635 640
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

645 650 655
Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
660 665 670
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala
675 680 685
Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
690 695 700
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr

705 710 715 720
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

725 730 735

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

740 745 750

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

755 760 765

Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly

770 775 780

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

785 790 795 800

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys

805 810 815

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

820 825 830

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

835 840 845

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

850 855 860

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

865 870 875 880

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

945 950 955 960

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

965 970 975

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

980 985 990

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

995 1000 1005

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

1010 1015 1020

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His

1025 1030 1035

His His His

1040

<210> 93

<211> 3123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 23 nucleic acid representative

<400> 93

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatcagtaga gatgacagta agaacacggc ttatttgcaa 660

atgaacaact tgaagacaga agatacggcg gtctattatt gtgtacgaca cgcaaatttt 720

gggaattcat atataagcta ttgggcatac tggggtcaag gaacccttgt tacggtgagc 780

agcgggggcg gtggtgacta taaggacgac gatgacaaag gcggcggctc ccagactgtg 840

gtaacacagg aaccatcttt gacagtaagt cctggaggta cggtcacgct cacttgtggg 900

tcctcaaccg gggctgtaac gtcaggcaat taccctaact gggtccaaca gaagcctgga 960

caagctccca ggggtctgat aggcgattac aaagatgatg atgataaggg cactccagcg 1020

cgctttagcg gatcccttct gggtggaaaa gcagccctca ctctgagtgg agtacaaccc 1080

gaggatgagg cggaatatta ttgcgtgctc tggtattcaa accgctgggt cttcggtggc 1140

ggtacgaaac ttactgtact gggggggaggc ggctcaggcg gcggatcaga agtgcagctt 1200

gttgaatctg gcggaggtct ggtccagcca ggtaacagct tgagactgtc ctgtgctgct 1260

agcggcttta ccttctctaa attcggtatg agttgggttc ggcaagcccc tggaaagggt 1320

ttggaatggg tatcaagcat tagtggttct gggcgagata cactctatgc cgaatcagtg 1380

aagggccgct ttaccattag tagggataac gctaaaacta ctctgtatct gcaaatgaat 1440

agtctgagac cagaagatac tgccgtttac tactgcacaa tagggggatc tctgagcgtt 1500

tcatctcaag gtacacttgt gactgttagc agtggtggcg gaggacttgt acctcgaggt 1560

agcttgggtg gagggggatc ccaagtcaaa cttgaggaaa gcgggggagg tagcgtacag 1620

actggtggat ctctgaggtt gacttgcgcc gccagtggcc gaacatccag aagttacggg 1680

atgggttggt ttcgacaggc tccgggaaaa gagcgggagt ttgtatctgg cataagctgg 1740

aggggcgact ccactggtta cgcagattcc gtcaaagggc ggtttacgat ctctcgggat 1800

aacgcgaaga ataccgttga tctccaaatg aactctctta aacccgagga tacagcaata 1860

tactattgcg ccgccgctgc ggggtcagcc tggtatggca cattgtacga atatgactat 1920

tggggtcaag gtacccaagt aacggtcagt tccggtggtg gggggtctgg tggtggatcc 1980

caaacagttg ttactcagga gccatccttg acagtatccc ccggtggaac ggtgaccctg 2040

acatgcgctt caagtacagg tgctgtaacc tcaggtaact acccgaattg ggtgcagcaa 2100

aaacctggac aagcaccccg gggtcttatc gggggggacga agttcttggt accgggtacc 2160

cctgcgcgct tcagcggaag tcttctgggt ggaaaagccg ccttgacctt gtcaggcgtt 2220

cagcccgaag atgaggccga atattattgc acgctgtggt attctaaccg gtgggtcttc 2280

ggaggaggga cgaaacttac tgtacttgga ggcggcggtg actacaagga cgacgatgac 2340

aaaggcggcg gcagcgaggt ccagttggta gaatccggag gtggattggt tcaaccggga 2400

ggaagcctta agctttcatg cgccgcatcc ggattcacct tcaataagta cgcaatgaat 2460

tgggttagac aggcaccagg taaagggttg gaatgggtgg cacgcattag gtctaaatac 2520

gattacaagg acgacgacga caaagctgac agcgtaaaag accgatttac gataagccgg 2580

gatgattcta agaacactgc ttatttgcag atgaataatt tgaagaccga ggatactgct 2640

gtctattatt gcgtccgcca cggtaatttt ggtaactctt acattagcta ttgggcgtat 2700

tgggggcagg gcactctggt caccgtctca tctggcggag ggggcagtgg cggcgggtca 2760

gaggttcaac ttgtcgagtc tggaggcggt ctcgtacaac cggggaatag tctccgactc 2820
tcttgcgctg cgtccgggtt cacgttctca aagtttggga tgtcttgggt taggcaagcc 2880
ccaggtaagg gactcgaatg ggtcagcagc atctcaggct ccggcagaga cacgttgtat 2940
gccgaaagtg tcaaagggag gttcacaatc tctcgggaca atgcaaaaac caccttgtat 3000
ctccaaatga actcactccg gcctgaggac acagcagttt actactgtac gataggaggg 3060
tcccttagcg tatcttctca gggaactttg gtaacggtca gctcccacca ccatcatcat 3120
cac 3123

<210> 94
<211> 917
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 24 polypeptide construct
<400> 94

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

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

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160
Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

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

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
260 265 270
Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
275 280 285
Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
290 295 300

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
305 310 315 320
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
325 330 335
Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
340 345 350
Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
355 360 365

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
370 375 380

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
385 390 395 400
Gly Gly Ser Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln
405 410 415
Thr Gly Gly Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser
420 425 430

Arg Ser Tyr Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg
435 440 445
Glu Phe Val Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala
450 455 460
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
465 470 475 480
Thr Val Asp Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile
485 490 495

Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr
500 505 510
Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
515 520 525
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
530 535 540
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser
545 550 555 560

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
565 570 575
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
580 585 590
Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
595 600 605
Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
610 615 620

Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

625 630 635 640

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp

645 650 655

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

660 665 670

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

675 680 685

Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

690 695 700

Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn

755 760 765

Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

820 825 830

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

835 840 845

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

850 855 860

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

865 870 875 880

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
885 890 895

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
900 905 910

His His His His His
915

<210> 95

<211> 2751

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 24 nucleic acid representative

<400> 95

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatcagtaga gatgacagta agaacacggc ttatttgcaa 660

atgaacaact tgaagacaga agatacggcg gtctattatt gtgtacgaca cgcaaatttt 720

gggaattcat atataagcta ttgggcatac tggggtcaag gaacccttgt tacggtgagc 780

agcgggggcg gtggtgacta taaggacgac gatgacaaag gcggcggctc ccagactgtg 840

gtaacacagg aaccatcttt gacagtaagt cctggaggta cggtcacgct cacttgtggg 900

tcctcaaccg gggctgtaac gtcaggcaat taccctaact gggtccaaca gaagcctgga 960

caagctccca ggggtctgat aggcgattac aaagatgatg atgataaggg cactccagcg 1020

cgctttagcg gatcccttct gggtggaaaa gcagccctca ctctgagtgg agtacaaccc 1080

gaggatgagg cggaatatta ttgcgtgctc tggtattcaa accgctgggt cttcggtggc 1140

ggtacgaaac ttactgtact gggtggaggt ggtgactaca aggatgacga cgacaagggg 1200

ggcgggagtc aagtcaaact tgaggaaagc gggggaggta gcgtacagac tggtggatct 1260

ctgaggttga cttgcgccgc cagtggccga acatccagaa gttacgggat gggttggttt 1320

cgacaggctc cgggaaaaga gcgggagttt gtatctggca taagctggag gggcgactcc 1380

actggttacg cagattccgt caaagggcgg tttacgatct ctcgggataa cgcgaagaat 1440

accgttgatc tccaaatgaa ctctcttaaa cccgaggata cagcaatata ctattgcgcc 1500

gccgctgcgg ggtcagcctg gtatggcaca ttgtacgaat atgactattg gggtcaaggt 1560

acccaagtaa cggtcagttc cggtggtggg gggtctggtg gtggatccca aacagttgtt 1620

actcaggagc catccttgac agtatccccc ggtggaacgg tgaccctgac atgcgcttca 1680

agtacaggtg ctgtaacctc aggtaactac ccgaattggg tgcagcaaaa acctggacaa 1740

gcaccccggg gtcttatcgg ggggacgaag ttcttggtac cgggtacccc tgcgcgcttc 1800

agcggaagtc ttctgggtgg aaaagccgcc ttgaccttgt caggcgttca gcccgaagat 1860

gaggccgaat attattgcac gctgtggtat tctaaccggt gggtcttcgg aggagggacg 1920

aaacttactg tacttggagg cggcggtgac tacaaggacg acgatgacaa aggcggcggc 1980

agcgaggtcc agttggtaga atccggaggt ggattggttc aaccgggagg aagccttaag 2040

ctttcatgcg ccgcatccgg attcaccttc aataagtacg caatgaattg ggttagacag 2100

gcaccaggta aagggttgga atgggtggca cgcattaggt ctaaatacga ttacaaggac 2160

gacgacgaca aagctgacag cgtaaaagac cgatttacga taagccggga tgattctaag 2220

aacactgctt atttgcagat gaataatttg aagaccgagg atactgctgt ctattattgc 2280

gtccgccacg gtaattttgg taactcttac attagctatt gggcgtattg ggggcagggc 2340

actctggtca ccgtctcatc tggcggaggg ggcagtggcg gcgggtcaga ggttcaactt 2400

gtcgagtctg gaggcggtct cgtacaaccg gggaatagtc tccgactctc ttgcgctgcg 2460

tccgggttca cgttctcaaa gtttgggatg tcttgggtta ggcaagcccc aggtaaggga 2520

ctcgaatggg tcagcagcat ctcaggctcc ggcagagaca cgttgtatgc cgaaagtgtc 2580

aaagggaggt tcacaatctc tcgggacaat gcaaaaacca ccttgtatct ccaaatgaac 2640

tcactccggc ctgaggacac agcagtttac tactgtacga taggagggtc ccttagcgta 2700

tcttctcagg gaactttggt aacggtcagc tcccaccacc atcatcatca c 2751

<210> 96

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 25 polypeptide construct

<400> 96

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

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

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

Ala Gly Met Ser Ser Ala Gly Asp Arg Ser Ser Tyr Glu Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110

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

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

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
165 170 175

Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
195 200 205

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
210 215 220

Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp
245 250 255
Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
260 265 270
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

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

340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
355 360 365
Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
370 375 380

<210> 97
<211> 1140
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 25 nucleic acid representative
<400> 97

caggtacagt tggtagaaag cggcggtgca ttggtacaac ccggcggctc cttgaggctc 60
agctgcgcgg cgtccggctt tccggttaac cgctattcta tgagatggta caggcaagca 120

ccgggcaaag aacgcgagtg ggtcgcaggt atgagcagcg cgggagaccg atcctcctat 180
gaagactccg ttaaaggtag gtttaccatt agtcgagacg atgctagaaa cacggtgtac 240
cttcagatga atagtttgaa accagaagat acggccgtgt attattgtaa tgtgaacgta 300
gggttcgagt actgggggca aggaacacag gttaccgtga gcagcggagg cggatctggc 360
ggcggttctg aggttcaact tgttgaaagt ggaggaggtc tcgttcaacc cggtggttct 420
cttaaactga gctgcgcagc cagtgggttc acattcaata aatatgcgat gaactgggtg 480

cggcaggctc caggcaaggg cttggaatgg gtcgcccgga tcaggtctaa atacaataat 540

tatgccacct attatgccga tagtgtcaaa gatcgcttca cgatatctag agatgactca 600

aagaacacag cgtacctgca aatgaataac ctgaaaacag aagacacagc tgtatattat 660

tgtgtcagac atggtaattt tgggaacagt tacatcagct actgggctta ttggggacaa 720

ggaaccctcg tgactgtgtc ctctggagga ggcggagatt acaaagacga cgatgacaag 780

ggcggcggct cacaaactgt cgtcacacag gaaccttccc tcactgttag cccgggcggg 840

acagtcacac ttacttgtgg gagtagcacc ggagccgtaa cctccggaaa ctatcctaat 900

tgggtacagc agaaaccggg ccaggctcct agaggcttga ttggcgatta taaggatgat 960

gatgataagg gcacgccggc taggttctct gggtccttgc tgggcgggaa ggccgctctt 1020

acgttgtctg gggtgcagcc tgaggacgaa gcagaatatt actgtgtgct ctggtattca 1080

aatcgatggg tgtttggtgg aggaacaaag ttgactgtac tgcaccacca ccatcaccat 1140

<210> 98

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 26 polypeptide construct

<400> 98

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Gln Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr

165 170 175

Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile

180 185 190

Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Asn Arg Tyr Ser Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

290 295 300

Arg Glu Trp Val Ala Gly Met Ser Ser Ala Gly Asp Arg Ser Ser Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

370 375 380

<210> 99

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 26 nucleic acid representative

<400> 99

gaagtacagc tcgttgagtc cggaggcggc ctcgttcagc ctggaggttc tcttaagctt 60

tcttgtgcag catctggatt tacgtttaat aaatatgcga tgaactgggt gcgccaagca 120

cccggaaagg ggctcgaatg ggtagcacga atcaggagca agtatgacta caaagatgac 180

gacgacaaag ctgactccgt taaagacaga tttacgattt cacgagacga cagcaagaat 240

acggcgtacc ttcaaatgaa taatcttaaa acggaggata ccgcagttta ttattgcgtg 300

aggcatggta acttcgggaa ctcttacatt agctactggg cttattgggg tcaagggaca 360

ttggtgacgg tctcctccgg tggcggcgga gactataaag atgacgacga caaggggggc 420

gggtctcaga cagtagttac acaggagcct agtcttaccg tatcacccgg tgggaccgta 480

actcttacct gcggttcttc tacgggcgca gtaacgtccg ggaattaccc gaactgggtt 540

cagcaaaaac cgggacaagc tccgaggggc ctcattggtg gtactaaatt cctcgcacct 600

ggcacacctg cgcggttttc agggagcttg ctcggaggca aggcggccct gacattgtcc 660

ggcgttcaac cggaggacga agctgagtac tattgcgtac tgtggtatag caataggtgg 720

gtatttggtg gtggtacgaa gctcacggtc ttgggggggag gcggctctgg gggagggagc 780

caggtgcagc ttgttgaatc tggtggtgcc cttgtccagc ccggaggaag tcttcgactc 840

agttgcgcag catctggctt tccggtgaat cgatattcca tgcggtggta ccgacaggcg 900

cctggaaaag aacgcgagtg ggttgcaggt atgagttctg ctggcgatcg gagttcctac 960

gaggatagtg tgaagggcag atttactatt agtcgagatg atgcgcggaa tacggtgtac 1020

ttgcagatga acagcctgaa gccggaggat acagcagttt attattgtaa tgtcaacgtc 1080

ggatttgaat actgggggca ggggacacaa gttactgtaa gctcacatca tcatcatcac 1140

cac 1143

<210> 100

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 27 polypeptide construct

<400> 100

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

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

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

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
195 200 205
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys
225 230 235 240
Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe
305 310 315 320

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
325 330 335
Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
340 345 350
Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
355 360 365
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
370 375 380

<210>
101

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 27 nucleic acid representative

<400> 101

caggtacaac tggtcgagtc aggcggggca cttgtacagc ctggtggctc tcttcggctt 60
tcttgcgccg cttccggatt cccagtgaac cggtactcta tgcgctggta caggcaggcc 120
ccggggaagg agcgcgaatg ggttgcggga atgtccagtg cgggggatcg aagcagttat 180
gaagacagcg tcaagggtcg gttcactatt agtagagatg acgcgcgaaa cacggtttac 240
ttgcaaatga atagtctgaa gccagaggat actgccgttt actactgtaa tgtaaacgta 300

ggatttgaat attggggaca agggacgcaa gtaaccgtct cctccggcgg aggaggaagc 360

gggggtggtt ctcaaactgt tgttacgcag gagccctcac ttaccgtgag tcccggcggg 420

actgtcacgc tcacctgtgg ttccagtaca ggggccgtca cctccggaaa ttacccaaat 480

tgggtacaac aaaagccagg acaagccccc agaggcctta taggaggaac caagttcctc 540

gcgcctggta ctccagcccg cttttctggt tccttgttgg ggggtaaagc agcgcttact 600

ctgtccggcg ttcagcctga ggatgaagcg gagtactatt gcgtactctg gtacagcaac 660

cgctgggtgt tcggtggggg gactaaactt actgtgctcg ggggcggggg cgactacaag 720

gacgacgacg ataagggtgg gggctcagaa gtccaacttg ttgaatctgg cggtgggttg 780

gttcagccag ggggatccct gaagctcagc tgcgccgcaa gtggatttac attcaataag 840

tacgcaatga actgggtgag gcaagcgcca ggaaagggac ttgaatgggt tgctagaatc 900

cgatccaaat atgactacaa agatgacgac gacaaagcgg attccgtgaa agacagattc 960

accatctctc gcgatgattc aaaaaacact gcgtacctcc aaatgaataa tctgaaaaca 1020

gaggacacag cagtctatta ttgtgttcgg cacggaaact ttggcaatag ttacatctca 1080

tattgggcat attggggcca gggtacactc gtcacagtca gtagccatca tcatcaccat 1140

cac 1143

<210> 102

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 28 polypeptide construct

<400> 102

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly

20 25 30

Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

35 40 45

Leu Ile Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Thr Pro Ala Arg

50 55 60

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly

65 70 75 80

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser

85 90 95

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Gly Ser Glu Val

115 120 125

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

130 135 140

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Asn Arg Tyr Ser Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu

290 295 300

Arg Glu Trp Val Ala Gly Met Ser Ser Ala Gly Asp Arg Ser Ser Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

355 360 365

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

370 375 380

<210> 103

<211> 1143

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 28 nucleic acid representative

<400> 103

caaaccgttg ttacccaaga gcctagtttg acagtttctc ccggtgggac agtcactttg 60

acttgtggat catccacggg agctgtgacc tcagggaact acccgaattg ggttcagcag 120

aagcctggac aagcaccacg aggtttgata ggagattaca aagatgacga tgataaaggc 180

acccccgctc gattcagtgg gtctctcctt ggcgggaagg ctgctctcac cttgagcggg 240

gtgcagccag aggatgaagc tgagtactac tgcgttctgt ggtatagcaa ccggtgggtt 300

ttcggagggg gtacgaaatt gactgtcctc ggcggtgggg gtgactataa ggatgacgac 360

gataagggcg gtgggtctga ggtccaactc gtggaaagtg gaggaggtct tgtacaaccg 420

ggcgggtcac ttaagctcag ttgcgcggcc tcaggcttca ctttcaataa gtatgccatg 480

aactgggtga gacaggctcc cggaaaggga cttgaatggg tcgcccgaat taggtctaag 540

tataacaatt acgcaaccta ttacgctgat tcagtaaaag accggtttac aatttcacgc 600

gacgatagta agaacaccgc atatctccag atgaataact tgaagaccga ggatactgcc 660

gtatattatt gtgttcgaca tggcaatttc ggaaactcat atataagcta ctgggcgtac 720

tgggggcagg gtactcttgt taccgtatct tctgggggtg gaggttcagg gggcggttcc 780

caggttcaac tggtagaaag cgggggtgct ttggtgcaac ccggtggctc actgcgattg 840

tcctgtgccg cttcaggttt ccccgtaaac cggtactcca tgagatggta tcgacaggcg 900

ccgggcaagg aacgcgagtg ggttgcaggg atgtctagcg ccggtgatcg gtcttcttac 960

gaagattcag tcaaaggacg attcaccatc tcccgcgatg acgcgaggaa cactgtatac 1020

ctgcaaatga actctcttaa gcccgaagac accgctgtct actactgtaa cgtaaatgtc 1080

gggttcgagt actggggcca aggcacccaa gtgacggttt ccagtcacca ccaccatcat 1140

cac 1143

<210> 104

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 29 polypeptide construct

<400> 104

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr

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

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

145 150 155 160
Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly
180 185 190
Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ala

355 360 365

Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His

500 505 510

His

<210> 105

<211> 1539

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 29 nucleic acid representative

<400> 105

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720

gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780

cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt caataagtcc gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900

aaagggttgg aatgggtggc acgcattagg tccaagtaca acaactacgc caccgcctac 960

gcggccagcg taaaagaccg atttacgata agccgggatg attctaagaa cactgcttat 1020

ttgcagatga ataatttgaa gaccgaggat actgctgtct attattgcgt ccgccacggt 1080

aattttggta actcttacat tgccttttgg gcgtattggg ggcagggcac tctggtcacc 1140

gtctcatctg gcggaggggg cagtggcggc gggtcagagg ttcaacttgt cgagtctgga 1200

ggcggtctcg tacaaccggg gaatagtctc cgactctctt gcgctgcgtc cgggttcacg 1260

ttctcaaagt ttgggatgtc ttgggttagg caagccccag gtaagggact cgaatgggtc 1320

agcagcatct caggctccgg cagagacacg ttgtatgccg aaagtgtcaa agggaggttc 1380

acaatctctc gggacaatgc aaaaaccacc ttgtatctcc aaatgaactc actccggcct 1440

gaggacacag cagtttacta ctgtacgata ggagggtccc ttagcgtatc ttctcaggga 1500

actttggtaa cggtcagctc ccaccaccat catcatcac 1539

<210> 106

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 30 polypeptide construct

<400> 106

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn

275 280 285

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Ala Tyr

305 310 315 320

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

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Thr

355 360 365

Phe Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
435 440 445
Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
500 505 510
His

<210> 107
<211> 1539
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 30 nucleic acid representative

<400> 107
caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60
acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120
ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180
gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240
ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300
gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480
gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540
ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600
cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660
tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720
gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780
cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt caataagtcc gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900
aaagggttgg aatgggtggc acgcattagg tccaagtaca acaactacgc caccgcctac 960
gcggacagcg taaaagaccg atttacgata agccgggatg attctaagaa cactgcttat 1020
ttgcagatga ataatttgaa gaccgaggat actgctgtct attattgcgt ccgccacggt 1080
aattttggta actcttacat tacctttgg gcgtattggg ggcagggcac tctggtcacc 1140
gtctcatctg gcggaggggg cagtggcggc gggtcagagg ttcaacttgt cgagtctgga 1200
ggcggtctcg tacaaccggg gaatagtctc cgactctctt gcgctgcgtc cgggttcacg 1260

ttctcaaagt ttgggatgtc ttgggttagg caagccccag gtaagggact cgaatgggtc 1320
agcagcatct caggctccgg cagagacacg ttgtatgccg aaagtgtcaa agggaggttc 1380
acaatctctc gggacaatgc aaaaaccacc ttgtatctcc aaatgaactc actccggcct 1440
gaggacacag cagtttacta ctgtacgata ggagggtccc ttagcgtatc ttctcaggga 1500
actttggtaa cggtcagctc ccaccaccat catcatcac 1539

<210> 108
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 31 polypeptide construct
<400> 108

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

275 280 285

Gly Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Glu Tyr
305 310 315 320

Ala Ala Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350
Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Ala Gly Asn Ser Ala Ile Ser
355 360 365
Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
405 410 415
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
420 425 430
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
435 440 445

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
450 455 460
Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
465 470 475 480
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
485 490 495
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
500 505 510

His

<210> 109

<211> 1539

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 31 nucleic acid representative

<400> 109

Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ala Ala Ala Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala Gly
20 25 30

Cys Gly Thr Ala Cys Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala
35 40 45

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Gly Ala Cys Thr Thr
50 55 60

Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly
65 70 75 80

Ala Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys
85 90 95

Gly Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys
100 105 110

Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala
115 120 125

Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Thr Ala
130 135 140

Thr Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Thr Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly
165 170 175

Thr Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Cys Cys Gly Thr Cys
180 185 190

Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Ala
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Thr Cys Gly Gly Gly Ala Thr Ala Ala Cys Gly Cys

210 215 220

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Ala Cys Cys Gly Thr Thr Gly Ala Thr
225 230 235 240

Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Cys Thr Cys
245 250 255

Thr Thr Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys
260 265 270

Ala Gly Cys Ala Ala Thr Ala Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
275 280 285

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr
290 295 300

Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Thr Gly Gly Cys Ala Cys
305 310 315 320

Ala Thr Thr Gly Thr Ala Cys Gly Ala Ala Thr Ala Thr Gly Ala Cys
325 330 335

Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Ala
340 345 350

Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Ala Ala Cys Gly Gly Thr Cys Ala Gly
355 360 365

Thr Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Thr Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Cys Cys
385 390 395 400

Ala Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Thr Thr Ala Cys Thr Cys Ala
405 410 415

Gly Gly Ala Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Ala
420 425 430

Gly Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala
435 440 445

Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Ala Thr Gly
450 455 460

Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Ala Gly Gly Thr
465 470 475 480
Gly Cys Thr Gly Thr Ala Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Gly Thr Ala
485 490 495

Ala Cys Thr Ala Cys Cys Cys Gly Ala Ala Thr Thr Gly Gly Gly Thr
500 505 510
Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala
515 520 525
Cys Ala Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys
530 535 540
Thr Thr Ala Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Cys Gly Ala Ala
545 550 555 560

Gly Thr Thr Cys Thr Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr
565 570 575
Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Ala
580 585 590
Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Gly Gly Gly
595 600 605
Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Gly
610 615 620

Ala Cys Cys Thr Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly Thr Thr Cys
625 630 635 640
Ala Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys
645 650 655
Cys Gly Ala Ala Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys Ala Cys Gly
660 665 670
Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Cys Cys
675 680 685

Gly Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly
690 695 700
Ala Gly Gly Gly Ala Cys Gly Ala Ala Ala Cys Thr Thr Ala Cys Thr

705 710 715 720

Gly Thr Ala Cys Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly

725 730 735

Gly Thr Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala

740 745 750

Cys Gly Ala Thr Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys

755 760 765

Gly Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr

770 775 780

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Ala Ala Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly

785 790 795 800

Thr Gly Gly Ala Thr Thr Gly Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Gly

805 810 815

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Ala Ala Gly Cys

820 825 830

Thr Thr Thr Cys Ala Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Thr Cys

835 840 845

Cys Gly Gly Ala Thr Thr Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr

850 855 860

Gly Gly Gly Thr Ala Cys Gly Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Thr

865 870 875 880

Gly Gly Gly Thr Thr Ala Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys

885 890 895

Ala Gly Gly Thr Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Thr Gly Gly Ala Ala

900 905 910

Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Cys Ala Thr Thr Ala

915 920 925

Gly Gly Thr Cys Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Gly

930 935 940

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Ala Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys

945 950 955 960

Gly Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Ala Ala Ala Ala Gly
965 970 975
Ala Cys Cys Gly Ala Thr Thr Thr Ala Cys Gly Ala Thr Ala Ala Gly
980 985 990
Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr Ala Ala Gly
995 1000 1005

Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Cys Thr Thr Ala Thr Thr Thr Gly
1010 1015 1020
Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Thr Thr Gly
1025 1030 1035
Ala Ala Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Thr Ala Cys Thr
1040 1045 1050
Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Cys
1055 1060 1065

Gly Thr Cys Cys Gly Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Thr
1070 1075 1080
Gly Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys
1085 1090 1095
Ala Thr Thr Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Cys Gly
1100 1105 1110
Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys
1115 1120 1125

Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys
1130 1135 1140
Thr Cys Ala Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly
1145 1150 1155
Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Gly
1160 1165 1170
Thr Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Thr Thr
1175 1180 1185

Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys

1190 1195 1200

Gly Gly Thr Cys Thr Cys Gly Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly

1205 1210 1215

Gly Gly Gly Ala Ala Thr Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Ala

1220 1225 1230

Cys Thr Cys Thr Cys Thr Thr Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly

1235 1240 1245

Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Gly Thr Thr Cys

1250 1255 1260

Thr Cys Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Thr Gly

1265 1270 1275

Thr Cys Thr Thr Gly Gly Gly Thr Thr Ala Gly Gly Cys Ala Ala

1280 1285 1290

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Gly Gly Gly Ala

1295 1300 1305

Cys Thr Cys Gly Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys

1310 1315 1320

Ala Gly Cys Ala Thr Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys

1325 1330 1335

Gly Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Cys Gly Thr Thr Gly

1340 1345 1350

Thr Ala Thr Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys

1355 1360 1365

Ala Ala Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Ala

1370 1375 1380

Ala Thr Cys Thr Cys Thr Cys Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Thr

1385 1390 1395

Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr Gly

1400 1405 1410

Thr Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys

1415 1420 1425

Thr Cys Ala Cys Thr Cys Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly
1430 1435 1440
Gly Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Thr Ala Cys
1445 1450 1455
Thr Ala Cys Thr Gly Thr Ala Cys Gly Ala Thr Ala Gly Gly Ala
1460 1465 1470
Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr Thr Ala Gly Cys Gly Thr Ala
1475 1480 1485

Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Thr
1490 1495 1500
Thr Thr Gly Gly Thr Ala Ala Cys Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys
1505 1510 1515
Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr
1520 1525 1530
Cys Ala Thr Cys Ala Cys
1535
<210> 110
<211> 513
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 32 polypeptide construct
<400> 110
Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Ser Arg Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Arg Gly Asp Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asp
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

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

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

245 250 255
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
275 280 285
Gly His Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300
Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320
Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His

500 505 510

His

<210> 111

<211> 1539

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 32 nucleic acid representative

<400> 111

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gaggagggac gaaacttact 720

gtacttggag gcggcggtga ctacaaggac gacgatgaca aaggcggcgg cagcgaggtc 780

cagttggtag aatccggagg tggattggtt caaccgggag gaagccttaa gctttcatgc 840

gccgcatccg gattcacctt cagtgggcac gcaatgaatt gggttagaca ggcaccaggt 900

aaagggttgg aatgggtggc acgcattagg tccaaggcca acagctacgc cacctactac 960

gcggacagcg taaaagaccg atttacgata agccgggatg attctaagaa cactgcttat 1020

ttgcagatga ataatttgaa gaccgaggat actgctgtct attattgcgt ccgccacggt 1080

gctaatggta actcttacat tagctattgg gcgtattggg ggcagggcac tctggtcacc 1140

gtctcatctg gcggaggggg cagtggcggc gggtcagagg ttcaacttgt cgagtctgga 1200

ggcggtctcg tacaaccggg gaatagtctc cgactctctt gcgctgcgtc cgggttcacg 1260

ttctcaaagt ttgggatgtc ttgggttagg caagccccag gtaagggact cgaatgggtc 1320

agcagcatct caggctccgg cagagacacg ttgtatgccg aaagtgtcaa agggaggttc 1380

acaatctctc gggacaatgc aaaaaccacc ttgtatctcc aaatgaactc actccggcct 1440

gaggacacag cagtttacta ctgtacgata ggagggtccc ttagcgtatc ttctcaggga 1500

actttggtaa cggtcagctc ccaccaccat catcatcac 1539

<210> 112

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 39(MMP9) polypeptide construct

<400> 112

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

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

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

165 170 175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
210 215 220
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe

225 230 235 240
Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln

305 310 315 320

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His Ser Trp Thr

325 330 335

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

340 345 350

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu

355 360 365

Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val

370 375 380

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

385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

405 410 415

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

485 490 495

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His

500 505 510

His His His

515

<210> 113

<211> 1545

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 39(MMP9) nucleic acid representative

<400> 113

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatctctcga gatgactcta agaacactgc ctatttgcag 660

atgaacaatc ttaaaacaga ggacacagcg gtgtactatt gtgtaagaca tgccaacttt 720

ggaaacagct atattagcta ttgggcttac tgggggcagg gcactctggt caccgtcagt 780

tcctctgggg ggccagggcc agcgggcatg aaaggccttc cgggatccca gactgtggta 840

acacaggaac catctttgac agtaagtcct ggaggtacgg tcacgctcac ttgtgggtcc 900

tcaaccgggg ctgtaacgtc aggccattac cctaactggg tccaacagaa gcctggacaa 960

gctcccaggg gtctgatagg cggaacttca aacaagcact cttggactcc agcgcgcttt 1020

agcggttccc ttctgggtgg aaaagcagcc ctcactctga gtggagtaca acccgaggat 1080

gaggcggaat attattgcgt gctctggggt tcacgccgct gggtcttcgg tggcggtacg 1140

aaacttactg tactgggggg aggcggctca ggcggcggat cagaagtgca gcttgttgaa 1200

tctggcggag gtctggtcca gccaggtaac agcttgagac tgtcctgtgc tgcaagcggc 1260

tttaccttct ctaaattcgg tatgagttgg gttcggcaag cccctggaaa gggtttggaa 1320

tgggtatcaa gcattagtgg ttctgggcga gatacactct atgccgaatc agtgaagggc 1380

cgctttacca ttagtaggga taacgctaaa actactctgt atctgcaaat gaatagtctg 1440

agaccagaag atactgccgt ttactactgc acaatagggg gatctctgag cgtttcatct 1500

caaggtacac ttgtgactgt tagcagtcat catcatcatc accac 1545

<210> 114

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 40(MMP9) polypeptide construct

<400> 114

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly

275 280 285

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

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
435 440 445

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
485 490 495

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 115

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 40(MMP9) nucleic acid representative

<400> 115

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtctttg ggggtggtac gaagttgacc 720

gttctcagcg gtgggccagg accagcaggt atgaaggggt tgcccggctc agaagtccag 780

ttggtagaat ccgggggggg actggttcaa ccaggaggta gtttgaagct ttcatgcgcc 840

gcatccggat tcaccttcag tgggtacgca atgaattggg ttagacaggc accaggtaaa 900

gggttggaat gggtggcacg cattaggtcc aaggccaaca gctacgccac cgagtacgcg 960
gccagcgtaa aagaccgatt tacgataagc cgggatgatt ctaagaacac tgcttatttg 1020
cagatgaata atttgaagac cgaggatact gctgtctatt attgcgtccg ccacggtaat 1080
gctggtaact ctgccattag ctattgggcg tattgggggc agggcactct ggtcaccgtc 1140
tcatctggcg gagggggcag tggcggcggg tcagaggttc aacttgtcga gtctggaggc 1200
ggtctcgtac aaccggggaa tagtctccga ctctcttgcg ctgcgtccgg gttcacgttc 1260
tcaaagtttg ggatgtcttg ggttaggcaa gccccaggta agggactcga atgggtcagc 1320

agcatctcag gctccggcag agacacgttg tatgccgaaa gtgtcaaagg gaggttcaca 1380
atctctcggg acaatgcaaa aaccaccttg tatctccaaa tgaactcact ccggcctgag 1440
gacacagcag tttactactg tacgatagga gggtccctta gcgtatcttc tcagggaact 1500
ttggtaacgg tcagctccca ccaccatcat catcac 1536

<210> 116
<211> 515
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Prodent 41 (Mep) polypeptide construct
<400> 116

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

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln

305 310 315 320

Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His Ser Trp Thr

325 330 335

Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

340 345 350

Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
355 360 365

Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
370 375 380

Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
405 410 415

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
420 425 430

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
435 440 445

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
450 455 460

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
465 470 475 480

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
485 490 495

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
500 505 510

His His His
515

<210> 117

<211> 1545

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 41 (Mep) nucleic acid representative

<400> 117

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatctctcga gatgattcta aaaacaccgc atatttgcag 660

atgaacaatc ttaaaactga ggacaccgca gtgtattact gcgtgcgaca tgcgaacttc 720

ggtaactctt acatttccta ctgggcgtat tggggccagg gcacgcttgt gacggttagt 780

tctagcggag gtggtaaaaa gctcgctgac gagccagagg gaggatccca gactgtggta 840

acacaggaac catctttgac agtaagtcct ggaggtacgg tcacgctcac ttgtgggtcc 900

tcaaccgggg ctgtaacgtc aggccattac cctaactggg tccaacagaa gcctggacaa 960

gctcccaggg gtctgatagg cggaacttca aacaagcact cttggactcc agcgcgcttt 1020

agcggttccc ttctgggtgg aaaagcagcc ctcactctga gtggagtaca acccgaggat 1080

gaggcggaat attattgcgt gctctggggt tcacgccgct gggtcttcgg tggcggtacg 1140

aaacttactg tactgggggg aggcggctca ggcggcggat cagaagtgca gcttgttgaa 1200

tctggcggag gtctggtcca gccaggtaac agcttgagac tgtcctgtgc tgcaagcggc 1260

tttaccttct ctaaattcgg tatgagttgg gttcggcaag cccctggaaa gggtttggaa 1320

tgggtatcaa gcattagtgg ttctgggcga gatacactct atgccgaatc agtgaagggc 1380

cgctttacca ttagtaggga taacgctaaa actactctgt atctgcaaat gaatagtctg 1440

agaccagaag atactgccgt ttactactgc acaatagggg gatctctgag cgtttcatct 1500

caaggtacac ttgtgactgt tagcagtcat catcatcatc accac 1545

<210> 118

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 42 (Mep) polypeptide construct

<400> 118

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Ser Gly Gly Gly Lys Lys Leu Ala Asp Glu Pro Glu Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

Ala Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
325 330 335
Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Ala Gly Asn Ser Ala Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400
Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
435 440 445

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
465 470 475 480
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
485 490 495
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 119

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 42 (Mep) nucleic acid representative

<400> 119

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtgtttg gtgggggtac aaaattgacg 720

gtcttgtcag ggggtggaaa gaaactggca gatgaacctg agggcggttc tgaggttcag 780

cttgttgaga gcggtggcgg tcttgtgcaa cccggaggct cactcaagct ttcatgcgcc 840

gcatccggat tcaccttcag tgggtacgca atgaattggg ttagacaggc accaggtaaa 900

gggttggaat gggtggcacg cattaggtcc aaggccaaca gctacgccac cgagtacgcg 960

gccagcgtaa aagaccgatt tacgataagc cgggatgatt ctaagaacac tgcttatttg 1020

cagatgaata atttgaagac cgaggatact gctgtctatt attgcgtccg ccacggtaat 1080

gctggtaact ctgccattag ctattgggcg tattgggggc agggcactct ggtcaccgtc 1140

tcatctggcg gagggggcag tggcggcggg tcagaggttc aacttgtcga gtctggaggc 1200

ggtctcgtac aaccggggaa tagtctccga ctctcttgcg ctgcgtccgg gttcacgttc 1260

tcaaagtttg ggatgtcttg ggttaggcaa gccccaggta agggactcga atgggtcagc 1320

agcatctcag gctccggcag agacacgttg tatgccgaaa gtgtcaaagg gaggttcaca 1380

atctctcggg acaatgcaaa aaccaccttg tatctccaaa tgaactcact ccggcctgag 1440

gacacagcag tttactactg tacgatagga gggtccctta gcgtatcttc tcagggaact 1500

ttggtaacgg tcagctccca ccaccatcat catcac 1536

<210> 120

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 43 polypeptide construct

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr
100 105 110

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

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

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
195 200 205

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

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val
260 265 270
Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
275 280 285
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala
290 295 300

Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
305 310 315 320
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His Ser Trp Thr
325 330 335
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
340 345 350
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
355 360 365

Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
370 375 380
Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
405 410 415
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
420 425 430

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
435 440 445
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

485 490 495

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His

500 505 510

His His His

515

<210> 121

<211> 1545

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 43 nucleic acid representative

<400> 121

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatctctcga gatgactcca agaatacagc ttaccttcaa 660

atgaataatc tgaagacaga ggataccgcc gtgtattact gcgtccgaca tgcgaacttt 720

ggtaattctt atatctctta ttgggcctat tggggtcagg gcacgttggt taccgtttct 780

tctggaggtt cattcacccg ccaggcgcga gttgtcggtg gaggatccca gactgtggta 840

acacaggaac catctttgac agtaagtcct ggaggtacgg tcacgctcac ttgtgggtcc 900

tcaaccgggg ctgtaacgtc aggccattac cctaactggg tccaacagaa gcctggacaa 960

gctcccaggg gtctgatagg cggaacttca aacaagcact cttggactcc agcgcgcttt 1020

agcggttccc ttctgggtgg aaaagcagcc ctcactctga gtggagtaca acccgaggat 1080

gaggcggaat attattgcgt gctctggggt tcacgccgct gggtcttcgg tggcggtacg 1140

aaacttactg tactgggggg aggcggctca ggcggcggat cagaagtgca gcttgttgaa 1200

tctggcggag gtctggtcca gccaggtaac agcttgagac tgtcctgtgc tgcaagcggc 1260

tttaccttct ctaaattcgg tatgagttgg gttcggcaag cccctggaaa gggtttggaa 1320

tgggtatcaa gcattagtgg ttctgggcga gatacactct atgccgaatc agtgaagggc 1380

cgctttacca ttagtaggga taacgctaaa actactctgt atctgcaaat gaatagtctg 1440

agaccagaag atactgccgt ttactactgc acaatagggg gatctctgag cgtttcatct 1500

caaggtacac ttgtgactgt tagcagtcat catcatcatc accac 1545

<210> 122

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 44 polypeptide construct

<400> 122

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly

180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

195 200 205

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

210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly

275 280 285

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

290 295 300

Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ala Asn Ser Tyr Ala Thr Glu Tyr Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
435 440 445

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
465 470 475 480

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
485 490 495

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
500 505 510

<210> 123

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 44 nucleic acid representative

<400> 123

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtgtttg gtggaggcac gaaactgacg 720

gtattggggg gatcatttac gcgccaagct agagtcgtgg gaggtggatc agaggtccag 780

ttggtcgaga gcgggggggg tctggtccaa ccaggggta gtctcaagct ttcatgcgcc 840

gcatccggat tcaccttcag tgggtacgca atgaattggg ttagacaggc accaggtaaa 900

gggttggaat gggtggcacg cattaggtcc aaggccaaca gctacgccac cgagtacgcg 960

gccagcgtaa aagaccgatt tacgataagc cgggatgatt ctaagaacac tgcttatttg 1020

cagatgaata atttgaagac cgaggatact gctgtctatt attgcgtccg ccacggtaat 1080

gctggtaact ctgccattag ctattgggcg tattgggggc agggcactct ggtcaccgtc 1140

tcatctggcg gagggggcag tggcggcggg tcagaggttc aacttgtcga gtctggaggc 1200

ggtctcgtac aaccggggaa tagtctccga ctctcttgcg ctgcgtccgg gttcacgttc 1260

tcaaagtttg ggatgtcttg ggttaggcaa gccccaggta agggactcga atgggtcagc 1320

agcatctcag gctccggcag agacacgttg tatgccgaaa gtgtcaaagg gaggttcaca 1380

atctctcggg acaatgcaaa aaccaccttg tatctccaaa tgaactcact ccggcctgag 1440

gacacagcag tttactactg tacgatagga gggtccctta gcgtatcttc tcagggaact 1500

ttggtaacgg tcagctccca ccaccatcat catcac 1536

<210> 124

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 45 (Thb) polypeptide construct

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala

165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn

180 185 190

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe

225 230 235 240

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

245 250 255

Val Thr Val Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Met Pro Arg Ser Phe Arg

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
305 310 315 320
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Lys His Ser Trp Thr
325 330 335
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

340 345 350
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu
355 360 365
Trp Gly Ser Arg Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
370 375 380
Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

405 410 415
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
420 425 430
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
435 440 445
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
450 455 460
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

465 470 475 480
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
485 490 495
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
500 505 510
His His His
515

<210> 125
<211> 1545
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 45 (Thb) nucleic acid representative

<400> 125

gaagttcaac tggttgaatc cggtggtggc cttgtccagg cgggaggctc ccttcgactg 60

tcttgtgccg ccagcggtcg cacattcagc agttatgcca tgggatggtt ccggcaggcc 120

cctggtaaag agcgggagtt cgtcgttgcg atcaattgga gtagcggttc cacgtattat 180

gcggattctg taaagggcag gttcactatc tcacgcgata atgcaaaaaa taccatgtat 240

cttcagatga actcactgaa gcccgaggac acggcagttt attactgtgc tgccggttac 300

cagatcaatt ccggaaatta caatttcaag gactacgagt acgattattg gggtcagggc 360

acccaggtaa ccgtcagcag cgggggaggc ggatcaggag gcggttcaga ggttcagctc 420

gttgagagtg gtggagggct ggttcagcca gggggaagtt tgaagctttc ctgtgcggcc 480

tctggtttca cctttaacaa atacgctatc aactgggtac gacaagcccc cggtaaaggg 540

cttgaatggg ttgcaagaat acgcagtaaa tacaataatt atgcgactta ttatgccgat 600

caagtaaagg accgctttac tatctctcga gatgactcaa agaatacagc atatctgcaa 660

atgaacaatt tgaaaacaga agacacggca gtttattact gcgttaggca cgctaacttc 720

ggtaattcat acatatcata ttgggcctac tggggccaag ggactttggt cacagtatcc 780

tccagctcag ggggtggtat gcctcgctct ttcaggggg gcggatccca gactgtggta 840

acacaggaac catctttgac agtaagtcct ggaggtacgg tcacgctcac ttgtgggtcc 900

tcaaccgggg ctgtaacgtc aggccattac cctaactggg tccaacagaa gcctggacaa 960

gctcccaggg gtctgatagg cggaacttca aacaagcact cttggactcc agcgcgcttt 1020

agcggttccc ttctgggtgg aaaagcagcc ctcactctga gtggagtaca acccgaggat 1080

gaggcggaat attattgcgt gctctggggt tcacgccgct gggtcttcgg tggcggtacg 1140

aaacttactg tactgggggg aggcggctca ggcggcggat cagaagtgca gcttgttgaa 1200

tctggcggag gtctggtcca gccaggtaac agcttgagac tgtcctgtgc tgcaagcggc 1260

tttaccttct ctaaattcgg tatgagttgg gttcggcaag cccctggaaa gggtttggaa 1320

tgggtatcaa gcattagtgg ttctgggcga gatacactct atgccgaatc agtgaagggc 1380

cgctttacca ttagtaggga taacgctaaa actactctgt atctgcaaat gaatagtctg 1440

agaccagaag atactgccgt ttactactgc acaatagggg gatctctgag cgtttcatct 1500

caaggtacac ttgtgactgt tagcagtcat catcatcatc accac 1545

<210> 126

<211> 512

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 46 (Thb) polypeptide construct

<400> 126

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

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

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

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

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

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

Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ala Trp Tyr Gly Thr Leu Tyr Glu Tyr Asp
100 105 110

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

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

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly
145 150 155 160

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly
180 185 190

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
195 200 205

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr
210 215 220

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
225 230 235 240
Val Leu Ser Ser Gly Gly Gly Met Pro Arg Ser Phe Arg Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

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

Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
340 345 350
Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Ala Gly Asn Ser Ala Ile Ser Tyr
355 360 365
Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
370 375 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
405 410 415
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
420 425 430
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
435 440 445
Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
450 455 460

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

500 505 510

<210> 127

<211> 1536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prodent 46 (Thb) nucleic acid representative

<400> 127

caagtcaaac ttgaggaaag cgggggaggt agcgtacaga ctggtggatc tctgaggttg 60

acttgcgccg ccagtggccg aacatccaga agttacggga tgggttggtt tcgacaggct 120

ccgggaaaag agcgggagtt tgtatctggc ataagctgga ggggcgactc cactggttac 180

gcagattccg tcaaagggcg gtttacgatc tctcgggata acgcgaagaa taccgttgat 240

ctccaaatga actctcttaa acccgaggat acagcaatat actattgcgc cgccgctgcg 300

gggtcagcct ggtatggcac attgtacgaa tatgactatt ggggtcaagg tacccaagta 360

acggtcagtt ccggtggtgg ggggtctggt ggtggatccc aaacagttgt tactcaggag 420

ccatccttga cagtatcccc cggtggaacg gtgaccctga catgcgcttc aagtacaggt 480

gctgtaacct caggtaacta cccgaattgg gtgcagcaaa aacctggaca agcaccccgg 540

ggtcttatcg gggggacgaa gttcttggta ccgggtaccc ctgcgcgctt cagcggaagt 600

cttctgggtg gaaaagccgc cttgaccttg tcaggcgttc agcccgaaga tgaggccgaa 660

tattattgca cgctgtggta ttctaaccgg tgggtcttcg gagggggtac caagctgacg 720

gtgttgtcat ctggcggagg tatgccaagg agctttcgcg gtggaggctc agaagtacaa 780

cttgtagaaa gcgggggggg tctggtccag ccaggcggaa gcctcaagct ttcatgcgcc 840

gcatccggat tcaccttcag tgggtacgca atgaattggg ttagacaggc accaggtaaa 900

gggttggaat gggtggcacg cattaggtcc aaggccaaca gctacgccac cgagtacgcg 960

gccagcgtaa aagaccgatt tacgataagc cgggatgatt ctaagaacac tgcttatttg 1020

cagatgaata atttgaagac cgaggatact gctgtctatt attgcgtccg ccacggtaat 1080

gctggtaact ctgccattag ctattgggcg tattgggggc agggcactct ggtcaccgtc 1140

tcatctggcg gagggggcag tggcggcggg tcagaggttc aacttgtcga gtctggaggc 1200

ggtctcgtac aaccggggaa tagtctccga ctctcttgcg ctgcgtccgg gttcacgttc 1260

tcaaagtttg ggatgtcttg ggttaggcaa gccccaggta agggactcga atgggtcagc 1320

agcatctcag gctccggcag agacacgttg tatgccgaaa gtgtcaaagg gaggttcaca 1380

atctctcggg acaatgcaaa aaccaccttg tatctccaaa tgaactcact ccggcctgag 1440

gacacagcag tttactactg tacgatagga gggtccctta gcgtatcttc tcagggaact 1500

ttggtaacgg tcagctccca ccaccatcat catcac 1536