



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109745559 A

(43)申请公布日 2019.05.14

(21)申请号 201711055305.2

A61P 11/06(2006.01)

(22)申请日 2017.11.01

(71)申请人 三生国健药业(上海)股份有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技  
园区李冰路399号

(72)发明人 朱云霞 董玮婷 李丽君 胡湘丽  
李彩辉

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页  
序列表2页

(54)发明名称

抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂

(57)摘要

本发明属于抗体制剂领域,更具体地,本发明公开了一种抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂及其应用。本发明提供的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂包括抗人IL-17A单克隆抗体、表面活性剂、糖和氨基酸,其在制造、储存和给药期间是稳定的,具有较低的聚集体,并且适合以高浓度(例如用于皮下施用)施用。本发明的稳定的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂能够有效运用于治疗免疫介导的炎症反应的药物的制备中。

1. 一种抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,包括抗人IL-17A单克隆抗体和氨基酸。

2. 如权利要求1所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,所述氨基酸为赖氨酸和脯氨酸中的一种或两种。

3. 如权利要求1所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,还包括糖。

4. 如权利要求3所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,所述糖为甘露醇、蔗糖或海藻糖。

5. 如权利要求1所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,还包括表面活性剂和缓冲剂。

6. 如权利要求5所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,所述表面活性剂为聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80或泊洛沙姆188,所述缓冲剂为组氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂和琥珀酸盐缓冲剂。

7. 如权利要求1所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,包括以下组分:

- (a) 25-150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,
  - (b) 10-50mM的缓冲剂,
  - (c) 50-300mM的糖,
  - (d) 1-20mg/ml的表面活性剂,
  - (e) 10-50mM的氨基酸,和
- 其中所述制剂的pH为5.0-6.0。

8. 如权利要求7所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,包括以下组分:

- (a) 25-150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,
  - (b) 10-50mM的组氨酸缓冲剂,
  - (c) 50-300mM的甘露醇,
  - (d) 1-20mg/ml的聚山梨醇酯20,
  - (e) 10-50mM的赖氨酸或脯氨酸,和
- 其中所述制剂的pH为5.0-6.0。

9. 如权利要求8所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,包括以下组分:

- (a) 150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,
  - (b) 20mM的组氨酸缓冲剂,
  - (c) 250mM的甘露醇,
  - (d) 8mg/ml的聚山梨醇酯20,
  - (e) 20mM的赖氨酸或脯氨酸,和
- 其中所述制剂的pH为5.8。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,其特征在于,所述抗人IL-17A的单克隆抗体的重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示,其轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示。

## 抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药领域,具体涉及一种抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂。

### 背景技术

[0002] 白细胞介素-17 (Interleukin 17, IL-17) 是一种炎症型细胞因子,主要由辅助性T细胞17 (T helper 17, Th17) 分泌,其他T细胞及先天性免疫细胞如肥大细胞和嗜中性粒细胞也会分泌一定的IL-17,在多种炎症反应及自身免疫性疾病病理过程中发挥重要作用。IL-17家族成员包括:同源二聚体形式的IL-17A、IL-17F、IL-17B、IL-17C、IL-17D及异源二聚体形式的IL-17A/F、IL-17E/IL-25,此外,还有两个未命名成员。IL-17受体 (IL-17receptor, IL-17R) 家族包括:IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD及IL-17RE,其中同源二聚体IL-17A与同源二聚体IL-17F及IL-17A/F异源二聚体共同作用于IL-17RA和IL-17RC。在体外,初始T细胞在抗原和共刺激分子的刺激下活化,由转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-6、IL-23等细胞因子诱导分化Th17, Th17细胞分泌IL-17A、IL-17F细胞因子。IL-17与IL-17R复合物通过信号转导复合体IL-17R-Act1-肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 激活下游NF- $\kappa$ B、c-jun N-端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 等信号通路,参与炎症反应。

[0003] 研究表明,IL-17全面参与了自身免疫疾病的各项病理反应 [Nat Rev Drug Discov. 2012. 11 (10) : 763-76] : IL-17刺激内皮细胞分泌IL-6和IL-8,促使血栓形成;同时诱导上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和树突状细胞分泌炎症细胞因子,诱导炎症反应发生;其作用于软骨细胞后,上调一氧化氮的表达,造成软骨破坏;同时诱导成骨细胞分泌核因子 $\kappa$ -B配体受体致活剂 (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL),促进破骨作用,导致骨损伤。

[0004] 银屑病又名牛皮癣,是一种慢性炎症性皮肤病,全球发病为1%-3%,在我国发病率为0.1%-0.3%,占全球发病率的10%。目前,尚缺乏长期有效的治疗方法。研究表明,IL-17通路是极佳的银屑病干预靶点,针对IL-17A的抗体在银屑病病人应用12周后,PASI75 (银屑病皮损改善达到75%) 应答率可达到83.3% [The New England Journal of Medicine, 2014, 371: 326-338.]。市场报告显示,抗IL-17A抗体有望在2018年成为年销售超过10亿美元的重磅炸弹药物。

[0005] 通常,蛋白质具有非常短的半寿期,并且在暴露于各种因素 (如不适宜温度、水-气界面、高压、物理/机械应力、有机溶剂和微生物污染) 之后经历变性 (如聚集、解离和吸附在容器表面)。因此,变性蛋白失去内在的理化性质和生理活性。蛋白质的变性通常是不可逆的,因此蛋白质一旦变性,它们的天然性质可能不会恢复到初始状态。

[0006] 在生物制药行业中,使用重组DNA技术制备的蛋白质在水性制剂中的长期储存通常是一项困难的任务。为了克服水性制剂中的蛋白质的稳定性问题,通过冻干 (冷冻干燥) 制备了更加稳定的治疗性蛋白产品。冻干产品通常伴随有用于复原的无菌水性介质。在复原之后,这些制剂典型地具有短的有效贮存寿命,即使在低温 (例如,5 $^{\circ}$ C) 下保存时也是如

此。

[0007] 由于冻干制剂存在来自复原程序的不便和错误的可能性,液体药物制剂是制备稳定、安全、有效的治疗用抗体药物的主要选择。然而,蛋白质治疗液体制剂长期存在的问题是聚集问题,其中蛋白质分子以物理方式粘在一起,导致形成可溶性高分子量聚集体等,在施用后可能在患者中引起不期望的免疫反应。

[0008] 因此,有必要提供一种在冷藏下具有增强的稳定性并且在正常室温下具有至少中等的稳定性的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂以在制造、储存和给药期间保护抗体药物免于降解或聚集反应,从而避免来自复原程序的不便和错误的可能性。

## 发明内容

[0009] 本发明所要解决的技术问题在于提供一种抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂,其在制造、储存和给药期间是稳定的,并且适合以高浓度(例如用于皮下施用)施用。具体地,通过本发明的研究发现在高浓度的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂中添加氨基酸(特别是赖氨酸和脯氨酸)能够有效抑制聚集体形成,从而完成了本发明的目的。

[0010] 因此,本发明的第一个目的在于提供一种抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂。

[0011] 本发明的第二个目的在于提供所述抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂在制备药物中的应用。

[0012] 为了实现上述目的,本发明采取了如下技术方案:

[0013] 本发明的第一个方面在于提供一种抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂,包括抗人IL-17A单克隆抗体和氨基酸。

[0014] 其中,所述氨基酸为赖氨酸和脯氨酸中的一种或两种。优选的,所述氨基酸为脯氨酸。

[0015] 进一步的,所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂还包括糖。优选的,所述糖为甘露醇、蔗糖或海藻糖。

[0016] 进一步的,所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂还包括表面活性剂和缓冲剂。优选的,所述表面活性剂为聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80或泊洛沙姆188,所述缓冲剂为组氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂和琥珀酸盐缓冲剂。

[0017] 进一步的,所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂包括以下组分:

[0018] (a) 25-150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,

[0019] (b) 10-50mM的缓冲剂,

[0020] (c) 50-300mM的糖,

[0021] (d) 1-20mg/ml的表面活性剂,

[0022] (e) 10-50mM的氨基酸,和

[0023] 其中所述制剂的pH为5.0-6.0。

[0024] 更优选的,所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂包括以下组分:

[0025] (a) 25-150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,

[0026] (b) 10-50mM的组氨酸缓冲剂,

[0027] (c) 50-300mM的甘露醇,

[0028] (d) 1-20mg/ml的聚山梨醇酯20,

- [0029] (e) 10-50mM的赖氨酸或脯氨酸,和
- [0030] 其中所述制剂的pH为5.0-6.0。
- [0031] 最优的,所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂包括以下组分:
- [0032] (a) 150mg/ml的抗人IL-17A单克隆抗体,
- [0033] (b) 20mM的组氨酸缓冲剂,
- [0034] (c) 250mM的甘露醇,
- [0035] (d) 8mg/ml的聚山梨醇酯20,
- [0036] (e) 20mM的赖氨酸或脯氨酸,和
- [0037] 其中所述制剂的pH为5.8。
- [0038] 进一步的,所述抗人IL-17A的单克隆抗体的重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示,其轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示。
- [0039] 本发明的第二个方面在于提供所述的抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂用于制备治疗免疫介导的炎症反应的药物的应用。
- [0040] 上述液体制剂为包含抗人IL-17A单克隆抗体的组合物,在对包括人在内的动物给药后,抗免疫介导的炎症反应效果明显。具体地说,对免疫介导的炎症反应的预防和/或治疗有效,可以作为抗炎症药物使用。
- [0041] 本发明所指的免疫介导的炎症反应,包括但不限于:银屑病,类风湿性关节炎,银屑病性关节炎,强直性脊柱炎,多发性硬化,哮喘,葡萄膜炎,白塞氏葡萄膜炎,干眼症,慢性自发性荨麻疹。除了上述的炎症相关疾病外,还可用于多发性硬化,克罗恩病,结肠炎,溃疡性结肠炎,系统性红斑狼疮,移植物抗宿主病等。这里不再一一列举。
- [0042] 本发明所称的抗免疫介导的炎症反应药物,指具有抑制和/或治疗免疫介导的炎症反应的药物,可以包括伴随免疫介导的炎症反应相关症状发展的延迟和/或这些症状严重程度降低,它进一步还包括已存在的炎症反应伴随症状的减轻并防止其他症状的出现,还包括减少或防止炎症反应的转移。
- [0043] 本发明中抗人IL-17A单克隆抗体的组合物在对包括人在内的动物给药时,给药剂量因病人的年龄和体重,疾病特性和严重性,以及给药途径而异,可以参考动物实验的结果和种种情况,总给药量不能超过一定范围。具体讲静脉注射的剂量是1-1800mg/天。
- [0044] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。
- [0045] 本发明的有益效果:本发明通过对糖和氨基酸的优化,提供了一种包含氨基酸的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂,优选的,包含赖氨酸和脯氨酸,更优选的,包含脯氨酸,其在制造、储存和给药期间是稳定的,在常温下保持至少一年的稳定,具有较低的聚集体,不需要经过冻干制剂的重新构建步骤,并且适合以高浓度(例如用于皮下施用)施用。本发明的稳定的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂能够有效运用于治疗免疫介导的炎症反应的药物的制备中。

### 具体实施方式

[0046] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商

品说明书选择。实施例中所述的室温为本领域常规的室温，一般为10~30℃。

[0047] 根据CN201510407739.9所述方法制备并获得包含SEQ ID NO:1和2限定的重链可变区和SEQ ID NO:3和4限定的轻链可变区的人源化的抗人IL-17A单克隆抗体。

[0048] 以下实施例中，稳定性试验，相关生物学检验按照中国药典的规范进行。

[0049] SDS-PAGE【聚集(非还原)和片段化(还原)】

[0050] SDS-PAGE被用作一种分析技术，可以根据分子量从天然蛋白质中分离出游离的和高分子量的种类。由于在高浓度的大分子蛋白的情况下具有高的聚集倾向，非还原SDS-PAGE被用来评定共价聚集体。由于抗体结构轻重链之间，包括铰链区存在许多二硫键，在还原SDS-PAGE下检查蛋白质的片段化。

[0051] SE-HPLC(聚集和片段化)

[0052] 用尺寸排阻色谱法分离蛋白质及其有关杂质(基于它们的尺寸)，上述技术对于检测单克隆抗体的聚集和片段化是有用的。

[0053] 除特别注明外，以下实施例中本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0054] 任何本领域的普通技术人员将会理解的是，将被包括在组合物中的各种组分的组合可以以任何适当的顺序来完成，即，可以首先添加、在中间添加或在最后添加缓冲剂，并且也可以首先添加、在中间添加或在最后添加表面活性剂等。同样，本领域的普通技术人员将会理解的是，在某些组合中这些化学物质中的一些是不相容的，并且因此，它们可以容易被具有相似性质但在有关混合物中是相容的不同的化学物质取代。

[0055] 实施例1糖对液体制剂稳定性的影响

[0056] 通过对比分析添加不同种类的糖(蔗糖、海藻糖、甘露醇)的抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂在储存过程中的聚集情况，从而分析不同糖对制剂稳定性的影响。所述液体制剂还含有其他的按照在表1中所给出的赋形剂。聚集体主要通过SDS-PAGE和SE-HPLC方法评定。制剂配方及结果分别如表1和表2所示。

[0057] 表1、含不同糖的抗人IL-17单克隆抗体液体制剂

[0058]

序号	成分	制剂配方		
		F1	F2	F3
1	抗人IL-17单克隆抗体	100mg/ml		
2	组氨酸缓冲剂	20mM		
3	蔗糖	250mM	-	-
4	海藻糖	-	250mM	-
5	甘露醇	-	-	250mM
6	聚山梨醇酯20	8mg/ml		
7	pH	5.8		

[0059] 表2、含不同糖的抗人IL-17单克隆抗体液体制剂的SE-HPLC结果

[0060]

保存条件	时间 (月)	聚集体 (%)		
		F1	F2	F3
起始	0	0.10	0.10	0.10
-20°C	1	0.58	0.60	0.56
	3	1.06	1.08	1.03
4°C	1	1.15	1.18	1.10
	3	1.96	2.01	1.91
25°C	1	1.83	1.89	1.78
	3	3.11	3.14	3.06

[0061]

40°C	1	3.06	3.09	3.01
	3	5.07	5.12	5.04

[0062] 由表2的结果可见,添加不同种类的糖(蔗糖、海藻糖和甘露醇)对于抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂的聚集体形成没有显著影响。选用含有甘露醇(F3)的液体制剂进行后续研究。

[0063] 实施例2聚集抑制剂对液体制剂稳定性的影响

[0064] 通过对比分析添加不同种类的氨基酸(天冬氨酸、赖氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸)的抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂在储存过程中的聚集情况,从而分析不同氨基酸对制剂稳定性的影响。所述液体制剂还含有其他的按照在表3中所给出的赋形剂。聚集体主要通过SDS-PAGE和SE-HPLC方法评定。制剂配方及结果分别如表3和表4所示。

[0065] 表3、含不同聚集抑制剂的抗人IL-17单克隆抗体液体制剂

[0066]

序号	成分	制剂配方				
		F4	F5	F6	F7	F8
1	抗人IL-17单克隆抗体	100mg/ml				
2	组氨酸缓冲剂	20mM				
3	甘露醇	250mM				
4	天冬氨酸	20mM	-	-	-	-
5	赖氨酸	-	20mM	-	-	-
6	丙氨酸	-	-	20mM	-	-
7	苯丙氨酸氨酸	-	-	-	20mM	-
8	脯氨酸	-	-	-	-	20mM
9	聚山梨醇酯20	8mg/ml				
10	pH	5.8				

[0067] 表4、含不同氨基酸的抗人IL-17单克隆抗体液体制剂的SE-HPLC结果

[0068]

保存条件	时间（月）	聚集体（%）				
		F4	F5	F6	F7	F8

[0069]

起始	0	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
-20℃	1	0.37	0.21	0.42	0.45	0.19
	3	0.72	0.48	0.81	0.93	0.41
4℃	1	0.77	0.45	0.93	0.99	0.38
	3	1.45	0.96	1.69	1.78	0.80
25℃	1	1.20	0.79	1.57	1.64	0.66
	3	2.45	1.80	2.83	2.95	1.61
40℃	1	2.30	1.73	2.71	2.78	1.48
	3	4.12	3.14	4.55	4.63	2.93

[0070] 由表4的结果可见,与不添加氨基酸的抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂(F3)相比,添加氨基酸能够有效抑制聚集体形成。然而,不同种类的氨基酸对于抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂的聚集体形成影响较大。具体地,与含有天冬氨酸(F5)、丙氨酸(F7)和苯丙氨酸(F8)的液体制剂相比,含有赖氨酸(F6)和脯氨酸(F9)的液体制剂具有更少的聚集体。更优



选的,含有脯氨酸(F9)的液体制剂具有更好的稳定性,因此脯氨酸被证明对于防止抗人IL-17A单克隆抗体液体制剂聚集是更有效的。

[0071] 实施例3液体制剂的长期稳定性试验

[0072] 按照表5的配方制备抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂,然后在-20℃、5±3℃和25±2℃下储存1个月、3个月、6个月及12个月之后,通过SE-HPLC和SDS-PAGE进行分析。结果如表6所示。

[0073] 表5、抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂

[0074]

序号	成分	浓度
1	抗人IL-17A单克隆抗体	150mg/ml
2	组氨酸缓冲剂	20mM
3	甘露醇	250mM
4	脯氨酸	20mM
5	聚山梨醇酯20	8mg/ml
6	pH	5.8

[0075] 表6、抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂的SE-HPLC结果

温度(℃)	时间(月)	聚集体(%)	片段(%)
起始	0	0.15	0.0
-20	1	0.25	0.1
	3	0.47	0.2
	6	0.81	0.3
	12	1.24	0.5
5±3	1	0.48	0.1
	3	0.88	0.3
	6	1.53	0.5
	12	2.97	0.7
25±2	1	0.74	0.2
	3	1.69	0.3
	6	3.02	0.6
	12	4.97	0.9

[0076] 由表6的结果可见,本发明的包含150mg/ml高浓度的抗人IL-17A单克隆抗体的液体制剂稳定性较好,即使在常温下仍具有至少一年较好的稳定性(低于5%的聚集体),能够满足储存、运输、给药时的稳定性要求。

[0077] 本发明中所述的抗人IL-17A单克隆抗体还可以是商品化的Cosentyx(secukinumab,诺华)以及Taltz(Ixekizumab,礼来)。

[0078] 应理解,在阅读了本发明的上述内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种

改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 序列表

<110> 三生国健药业(上海)股份有限公司

<120> 抗人IL-17A的单克隆抗体的液体制剂

<130> 2017

<160> 4

<170> SIPOSequenceListing 1.0

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Synthetic Oligonucleotide

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag atagcgatag caccttttagc cggattgtgt atatgagctg ggtgcgccag 120
gcgccggggcc agggcctgga atggattggc gatattctgc cgagcctggg ccgcattttt 180
tatggcgaaa aatttgaaga tcgcgtgacc ctgaccgcgg ataccagcac caacaccgcg 240
tatatggaac tgagcagcct gcgcagcgaa gataccgcgg tgtattattg cgcgcgcggc 300
gattatggct ttgcgtattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcgc g 351
```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> Synthetic protein

<400> 2

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

<210> 3

<211> 336

<212> DNA

<213> Synthetic Oligonucleotide

<400> 3

gatgtggtga tgacccagag cccgctgagc ctgccggtga ccctgggcca gccggcgagc 60  
 attagctgca aaagcagcca gagcctgctg ggcagcgatg gcaaaccta tctgaactgg 120  
 ctgcagcagc gcccgggcca gagcccgcgc cgctgattt atctggtgag caaactggat 180  
 agcggcgtgc cggatcgctt tagcggcagc ggcagcgcca ccgattttac cctgaaaatt 240  
 agcccgctgg aagcggaaga tgtgggcgtg tattattgct ggcaggtgac ccattttccg 300  
 tatacctttg gcgcgggcac caaactggaa attaaa 336

<210> 4

<211> 112

<212> PRT

<213> Synthetic Protein

<400> 4

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