



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0016262
(43) 공개일자 2014년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/40 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7020520
- (22) 출원일자(국제) 2012년01월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년08월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/021367
- (87) 국제공개번호 WO 2012/097333
국제공개일자 2012년07월19일
- (30) 우선권주장
61/433,042 2011년01월14일 미국(US)

- (71) 출원인
레드우드 바이오사이언스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94608 에머리빌 홀리스 스트리트 5703
- (72) 발명자
마필드 로빈 엠.
미국 캘리포니아 94608 에머리빌 홀리스 스트리트 5703
브레이텐바치 마크 알란
미국 캘리포니아 94618 오클랜드 아파트 1 힐가스 애비뉴 6444
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **알데하이드-태깅된 면역글로불린 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명의 개시는 포밀글라이신-생성 효소에 의해 전환되어 2-포밀글라이신 (FGly)-변형된 Ig 폴리펩타이드를 생성시킬 수 있는 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드를 제공한다. FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 Ig 컨쥬게이트를 제공하기 위해 관심 모이어티에 공유적 및 부위-특이적으로 결합될 수 있다. 본 발명의 개시는 또한 상기 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드 및 Ig 컨쥬게이트의 생성 방법뿐만 아니라 이들의 사용 방법을 포함한다.

대표도

IgG1
경쇄 보존 영역:

```

140      150      160      170      180      189
RTVAAGSVFI FPPSDEQLKSTASVCLLN NPYEREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD
200      210      220      230      236
SKDSYISLSS TLTLSKADYE ERKVYACEVT HQGLSSPVTK SPNKGEE
    
```

중쇄 보존 영역:

```

130      140      150      160      170      180
ASTKCEPVFP LAPSSKSTSG CTAAALGLVK DYFPEEIVS WNSGALTSQV HTFPAVLQSS
190      200      210      220      230      240
GLYSLSVVT VPSSSLGTQI IICNVNHPK NTKVDRKVEE KSCDKHTYCP PCPEPELLGG
250      260      270      280      290      300
PSVFLPPPKP KDTLMSRTR EVTCVVVDVQ HEDPEVKENW YVDQVEVHNA KTKPREEQYN
310      320      330      340      350      360
SYRVRVSVLT VLRQDNLNGK EYKCKVSNKA LPAALIEKTIK KARGQRCPQ VYTLPPSREE
370      380      390      400      410      420
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGOR ENNYKTEPEV LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW
430      440      450
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLDSEPGG
    
```

(72) 발명자

데하트 그레고리 더블유.

미국 캘리포니아 94608 에머리빌 홀리스 스트리트
5703

라부카 데이비드

미국 캘리포니아 94610 오클랜드 리 스트리트
#1003 320

특허청구의 범위

청구항 1

설파타제 모티프의 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린(Ig) 불변 영역 아미노산 서열을 포함하는 분리된 알데하이드-태깅된(aldehyde-tagged) Ig 폴리펩타이드로서,

상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내에 위치되거나 이에 인접하여 위치되고, 상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 사슬의 C-말단에 존재하지 않는 것인 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 설파타제 모티프는 화학식 $X_1Z_1X_2Z_2X_3Z_3$ 의 아미노산 서열을 포함하되, 상기 식에서,

Z_1 은 시스테인 또는 세린이고;

Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이며;

Z_3 는 지방족 아미노산 또는 염기성 아미노산이고;

X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산이며, 단, 이중성 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산인 것인, 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 3

제2항에 있어서, Z_3 는 아르기닌(R)인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 4

제2항에 있어서, 존재 시, X_1 , X_2 , 및 X_3 는 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 5

제2항에 있어서, 존재 시, X_1 은 L, M, V, S 또는 T인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 6

제2항에 있어서, X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 S, T, A, V, G, 또는 C인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 Ig 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 Ig 경쇄 불변 영역은 카파 경쇄 불변 영역인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 2개 이상의 설파타제 모티프를 포함하는 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 12

2-포밀글라이신(FGly) 모이어티(moiety)를 포함하도록 변형된 분리된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드로서, 상기 FGly-변형된 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드의 용매-접근가능 루프 영역 내에 존재하거나 이에 인접하여 존재하고, 상기 FGly-변형된 Ig는 폴딩된 상태인 경우에 용매-접근가능 표면 상에 FGly 기를 제공하며, 상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 사슬의 C-말단에 존재하지 않는 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 FGly-전환된 설파타제 모티프는 화학식 $X_1(\text{FGly})X_2Z_2X_3Z_3$ 를 포함하되, 상기 식에서,

X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산이며, 단, 상기 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

Z_3 는 염기성 아미노산인 것인 분리된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 2개 이상의 FGly-전환된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 Ig 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 Ig 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 경쇄 불변 영역인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 19

제13항에 있어서, Z_3 는 아르기닌(R)인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 20

제13항에 있어서, 존재 시, X_1 , X_2 , 및 X_3 는 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 21

제13항에 있어서, 존재 시, X_1 은 L, M, V, S 또는 T인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 22

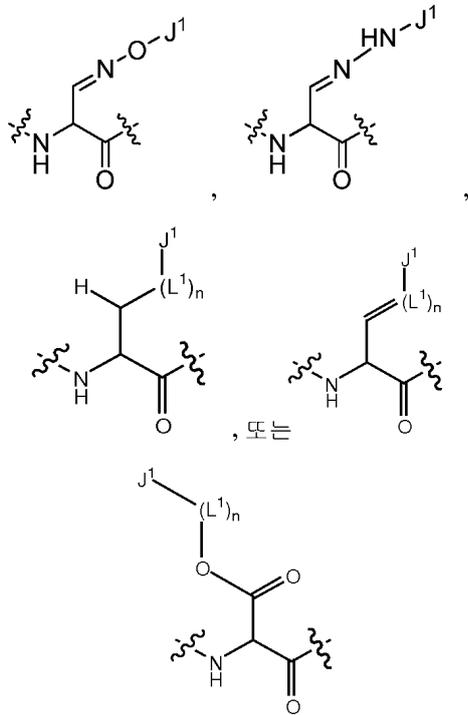
제13항에 있어서, X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C인 것인 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드.

청구항 23

면역글로불린(Ig) 컨주게이트로서,

Ig 폴리펩타이드 및 공유적으로 컨주게이션된 모이어티를 포함하되, 상기 Ig 폴리펩타이드는 FGly'을 포함하는 변형된 설파타제 모티프를 포함하며,

상기 FGly'은 하기 화학식을 갖고:



상기 화학식에서,

J^1 은 공유적으로 결합된 모이어티이고;

각각의 L^1 은 알킬렌, 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 알키닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 사이클로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌, 치환된 헤테로아릴렌, 헤테로사이클렌, 치환된 헤테로사이클렌, 아실, 아미도, 아실옥시, 우레타닐렌, 티오에스터, 설포닐, 설포나마이드, 설포닐 에스터, -O-, -S-, -NH- 및 치환된 아민으로부터 독립적으로 선택된 2가 모이어티이며;

n 은 0 내지 40으로부터 선택된 수이고;

상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드의 용매-접근가능 루프 영역 내에 존재하거나 이에 인접하여 존재하며, 상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드의 C-말단에 존재하지 않고, 상기 Ig 컨주게이트는 폴딩된 상태인 경우에 용매-접근가능 표면 상에 공유적으로 결합된 모이어티를 제공하는 것인 Ig 컨주게이트.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 설파타제 모티프는 화학식 $X_1(\text{FGly}')X_2Z_2X_3Z_3$ 를 포함하고,

상기 화학식에서,

Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이며;

X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산이며, 단, 상기 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

Z_3 는 지방족 아미노산 또는 염기성 아미노산인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 25

제23항에 있어서, J^1 은 약물, 검출가능한 라벨, 수용성 중합체 및 합성 펩타이드로부터 선택된 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 Ig 컨쥬게이트는 2개 이상의 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 27

제25항에 있어서, J^1 은 소분자 약물인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 소분자 약물은 암 화학요법제인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 암 화학요법제는 알킬화제, 나이트로소유레아, 항대사물질, 항종양 항생제, 빈카 알칼로이드, 또는 스테로이드 호르몬인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 30

제25항에 있어서, J^1 은 수용성 중합체인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 수용성 중합체는 폴리(에틸렌 글라이콜)인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 32

제25항에 있어서, J^1 은 검출가능한 라벨인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 검출가능한 라벨은 조영제인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 34

제23항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 Ig 컨쥬게이트.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 Ig 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 36

제23항에 있어서, 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 Ig 컨쥬게이트.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 Ig 경쇄 불변 영역은 Ig 카파 경쇄 불변 영역인 것인 Ig 컨쥬게이트.

청구항 38

제24항에 있어서, Z₃는 아르기닌(R)인 것인 Ig 컨주게이트.

청구항 39

제24항에 있어서, 존재 시, X₁, X₂, 및 X₃는 각각 독립적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산인 것인 Ig 컨주게이트.

청구항 40

제24항에 있어서, 존재 시, X₁은 L, M, V, S 또는 T인 것인 Ig 컨주게이트.

청구항 41

제24항에 있어서, X₂ 및 X₃는 각각 독립적으로 S, T, A, V, G 또는 C인 것인 Ig 컨주게이트.

청구항 42

제1항의 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 핵산.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 재조합 핵산.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 가변 영역을 추가로 포함하는 것인 재조합 핵산.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 재조합 핵산.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 가변 영역을 추가로 포함하는 것인 재조합 핵산.

청구항 47

제42항의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터로서, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 프로모터에 작동가능하게 연결된 것인 재조합 발현 벡터.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 재조합 발현 벡터.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 벡터는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 Ig 가변 영역 5'에 대한 삽입 부위를 포함하는 것인 재조합 발현 벡터.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 Ig 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 재조합 발현 벡터.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 벡터는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 Ig 가변 영역 5'에 대한 삽입 부위를 포함하는 것인 재조합 발현 벡터.

청구항 52

제조합 발현 벡터의 라이브러리로서, 상기 라이브러리는 제47항의 제조합 발현 벡터의 집단을 포함하고, 상기 집단의 각각의 일원은 상이하게 알데하이드-태깅된 면역글로불린 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 제조합 발현 벡터의 라이브러리.

청구항 53

알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드의 라이브러리로서, 상기 라이브러리는, 제1항에 따른 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드 또는 제12항에 따른 FGly-변형된 면역글로불린 폴리펩타이드의 집단을 포함하고, 상기 집단은 상이하게 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 갖는 일원들을 포함하는 것인 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드의 라이브러리.

청구항 54

제형으로서,

- a) 제23항의 Ig 컨쥬게이트; 및
- b) 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 제형.

청구항 55

면역글로불린-약물 컨쥬게이트를 생성시키는 방법으로서,

Z₁이 2-포말-글라이신(FGly) 잔기인 제12항의 FGly-변형된, 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드 및 아미노옥시 또는 하이드라지드 반응기를 포함하는 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드로의 컨쥬게이션을 위한 약물을 반응 혼합물로 조합시키는 단계; 및

상기 반응 혼합물로부터 상기 Ig 폴리펩타이드-약물 컨쥬게이트를 분리시키는 단계를 포함하되,

상기 약물은 약물 대 Ig 폴리펩타이드의 요망되는 비를 제공하기에 충분한 양의 반응 혼합물로 제공되며, 상기 조합은 상기 Ig 폴리펩타이드의 알데하이드와 상기 약물의 반응기 사이의 반응을 촉진하기에 적합한 조건 하에서 이루어져 Ig 폴리펩타이드-약물 컨쥬게이트가 생성되는 것인, 면역글로불린-약물 컨쥬게이트의 생성 방법.

청구항 56

약물을 전달할 필요가 있는 개체에게 약물을 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 제23항의 Ig 컨쥬게이트를 약물을 전달할 필요가 있는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 약물 전달 방법.

청구항 57

피검체의 암을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제23항의 면역글로불린-약물 컨쥬게이트를 암을 갖는 피검체에 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여는 상기 피검체에서 상기 암을 치료하기에 효과적인 것인, 암의 치료 방법.

청구항 58

제1항의 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드를 포함하는 알데하이드-태깅된 항체.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 항체는 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 알데하이드-태깅된 항체.

청구항 60

제58항에 있어서, 상기 항체는 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 알데하이드-태깅된 항체.

청구항 61

제58항에 있어서, 상기 항체는 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역

을 포함하는 것인 알데하이드-태깅된 항체.

청구항 62

포밀글라이신(FGly) 모이어티를 포함하는 항체로서, 상기 항체는 제12항의 FGly-변형된 Ig 폴리펩티드를 포함하는 것인 항체.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 항체는 FGly-변형된 중쇄 불변 영역을 포함하는 것인 FGly-변형된 항체.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 항체는 FGly-변형된 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 FGly-변형된 항체.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 항체는 FGly-변형된 중쇄 불변 영역 및 FGly-변형된 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인 FGly-변형된 항체.

청구항 66

제21항의 면역글로불린(Ig) 컨주게이트를 포함하는 항체 컨주게이트.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 항체 컨주게이트는 Ig 중쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티를 포함하는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 68

제66항에 있어서, 상기 항체 컨주게이트는 Ig 경쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티를 포함하는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 69

제66항에 있어서, 상기 항체 컨주게이트는 Ig 중쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티 및 Ig 경쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티를 포함하는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 70

제66항에 있어서, 상기 항체는 암세포 상의 종양 항원에 특이적으로 결합하는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 J¹ 모이어티는 세포독성제인 것인 항체 컨주게이트.

청구항 72

제66항에 있어서, 상기 항체는 바이러스에 의해 감염된 세포 상의 항원에 특이적으로 결합하는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 73

제72항에 있어서, 항원이 상기 바이러스에 의해 엔코딩되는 것인 항체 컨주게이트.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 J¹ 모이어티는 바이러스 융합 억제제인 것인 항체 컨주게이트.

명세서

기술 분야

[0001] **관련 출원의 전후 참조**

[0002] 본 출원은 전체 내용이 참조로서 본원에 포함되는, 2011년 1월 14일에 출원된 미국 가출원 제61/433,042호를 우선권으로 주장한다.

배경 기술

[0003] **서문**

[0004] 항체는 다양한 진단 및 치료에서 사용된다. 항체는 또한 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 항체에 대한 약물의 컨쥬게이션은 제어하기가 어려워, 부착되는 약물 분자의 수가 상이한 컨쥬게이트의 불균일한 혼합물을 발생시킬 수 있다. 이는 환자에게 투여되는 양을 제어하는 것을 어렵게 만들 수 있다.

[0005] **문헌**

[0006] 미국 특허 공개 제2010/0210543호; WO 2010/096394호; 미국 특허 공개 제2008/0187956호; WO 2009/120611호.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 개시는 포밀글라이신-생성 효소에 의해 전환되어 포밀글라이신(FGly)-변형된 Ig 폴리펩타이드를 생성할 수 있는 알데하이드-태깅된(aldehyde-tagged) 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드를 제공한다. FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 관심 모이어티(moiety)에 공유적 및 부위-특이적으로 결합되어 Ig 컨쥬게이트를 제공할 수 있다. 상기 개시는 또한 상기 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드 및 Ig 컨쥬게이트의 생성 방법뿐만 아니라 이들의 사용 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1a는 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성에 가능한 변형 부위를 나타내는 부위 맵을 도시한다. 상부 서열은 IgG1 경쇄 폴리펩타이드(서열번호 1)의 보존된 영역의 아미노산 서열이고, Ig 경쇄 내의 가능한 변형 부위를 제시하며; 하부 서열은 Ig 중쇄 폴리펩타이드(서열번호 228; 젠뱅크 등록번호(GenBank Accession No.) AAG00909)의 보존된 영역의 아미노산 서열이고, Ig 중쇄 내의 가능한 변형 부위를 제시한다. 중쇄 및 경쇄 넘버링은 전장 중쇄 및 경쇄를 기초로 한다.

도 1b는 IgG1(서열번호 2), IgG2(서열번호 4), IgG3(서열번호 3), IgG4(서열번호 5) 및 IgA(서열번호 6)에 대한 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 정렬을 도시하며, 이는 알데하이드 태그가 면역글로불린 중쇄 내에 제공될 수 있는 변형 부위를 제시한다. 중쇄 및 경쇄 넘버링은 전장 중쇄 및 경쇄를 기초로 한다.

도 1c는 면역글로불린 경쇄 불변 영역(서열번호 1 및 7-10)의 정렬을 도시하며, 이는 알데하이드 태그가 면역글로불린 경쇄 내에 제공될 수 있는 변형 부위를 제시한다.

도 2는 알데하이드-태깅된 항체의 발현 및 이들의 이후의 화학적 컨쥬게이션을 위한 개략도를 제공한다.

도 3은 항-CD19 경쇄(상부 서열(서열번호 11)) 및 중쇄(하부 서열(서열번호 12)) 불변 영역 내의 용매-접근가능 루프 영역을 도시하며, 중쇄 불변 영역 내에는 LCTPSR 설파타제 모터프가 존재한다. 신호 펩타이드는 소문자 글자로 제시되고, 가변 영역에는 밑줄이 있고, 불변 영역 내의 용매-접근가능 루프 영역은 굵고 밑줄이 있는 글자로 제시된다. LCTPSR 서열은 굵고 이중 밑줄이 있는 글자로 제시된다.

도 4는 알데하이드-태깅된 항-CD19 및 알데하이드-태깅된 항-CD22 항체의 단백질 블롯 분석을 도시한다. 좌측 패널은 항체의 개략도를 제공하고, 이는 Ig 중쇄 CH1 영역("CH1(A)", "CH1(B)", "CH1(C)"), Ig 중쇄 CH2 영역("CH2(A)", "CH2(B)", "CH2(C)"), CH2/3 영역("CH2/CH3") 및 C-말단 영역("C-말단") 내의 알데하이드 태그 변형 부위의 예의 상대 위치를 나타낸다.

도 5는 a) 아미노옥시-FLAG와 화학적으로 컨쥬게이션된 알데하이드-태깅된 항-CD22 항체(패널 A)의 웨스턴 블롯 분석; 및 b) 아미노옥시-FLAG와 화학적으로 컨쥬게이션된 알데하이드-태깅된 항-CD19 항체 및 알데하이드-태깅된 항-CD22 항체의 웨스턴 블롯 분석을 도시한다.

도 6a 및 6b는 CD22-특이적 IgG1 항체의 중쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 6a;(서열번호 13)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 6b;(서열번호 14))을 도시한다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 7a 및 7b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 면역글로불린(Ig) 중쇄("CH1 (A) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 7a;(서열번호 15)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 7b;(서열번호 16))을 도시한다. CH1 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 8a 및 8b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 면역글로불린(Ig) 중쇄("CH1 (B) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 8a;(서열번호 18)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 8b;(서열번호 19))을 도시한다. CH1 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 9a 및 9b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 면역글로불린(Ig) 중쇄("CH1 (C) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 9a;(서열번호 20)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 9b;(서열번호 21))을 도시한다. CH1 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 10a 및 10b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH1 (C) LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 10a;(서열번호 22)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 10b;(서열번호 23))을 도시한다. CH1 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 11a 및 11b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2 (A) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 11a;(서열번호 25)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 11b;(서열번호 26))을 도시한다. CH2 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 12a 및 12b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2 (B) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 12a;(서열번호 27)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 12b;(서열번호 28))을 도시한다. CH2 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 13a 및 13b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2 (C) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 13a;(서열번호 29)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 13b;(서열번호 30))을 도시한다. CH2 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 14a 및 14b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2 (C)")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 14a;(서열번호 31)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 14b;(서열번호 32))을 도시한다. CH2 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다.

도 15a 및 15b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2/CH3 LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 15a;(서열번호 33)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 15b;(서열번호 34))을 도시한다. CH2/CH3 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 16a 및 16b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("CH2/CH3 LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 16a;(서열번호 35)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 16b;(서열번호 36))을 도시한다. CH2/CH3 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 17a 및 17b는 알데하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("C-말단 LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 17a;(서열번호 37)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 17b;(서열번호 38))을 도시한다. C-말단 영역 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 18a 및 18b는 알테하이드-태깅된 항-CD22 Ig 중쇄("C-말단 LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 18a; (서열번호 39)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 18b; (서열번호 40))을 도시한다. C-말단 영역 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 19a 및 19b는 CD22-특이적 인간 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 19a;(서열번호 41)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 19b;(서열번호 42))을 도시한다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 20a 및 20b는 알테하이드-태깅된 항-CD22 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 20a;(서열번호 43)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 20b;(서열번호 44))을 도시한다. LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 21a 및 21b는 알테하이드-태깅된 항-CD22 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 21a;(서열번호 45)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 21b;(서열번호 46))을 도시한다. LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 22a 및 22b는 CD19-특이적 IgG1 항체의 중쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 22a;(서열번호 47)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 22b;(서열번호 48))을 도시한다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 23a 및 23b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH1 (C) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 23a;(서열번호 49)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 23b; (서열번호 50))(CHI (C))을 도시한다. CH1 영역 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 24a 및 24b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH1 (C) LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 24a;(서열번호 51)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 24b;(서열번호 52))을 도시한다. CH1 영역 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 25a 및 25b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH2 (B) LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 25a;(서열번호 53)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 25b;(서열번호 54))을 도시한다. CH2 영역 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 26a 및 26b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH2 (B) LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 26a;(서열번호 55)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 26b;(서열번호 56))을 도시한다. CH2 영역 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 27a 및 27b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH2/CH3 LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 27a;(서열번호 57)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 27b;(서열번호 58))을 도시한다. CH2/CH3 영역 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 28a 및 28b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("CH2/CH3 LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 28a;(서열번호 59)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 28b;(서열번호 60))을 도시한다. CH2/CH3 영역 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 29a 및 29b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("C-말단 LCTPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 29a;(서열번호 61)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 29b;(서열번호 62))을 도시한다. C-말단 영역 내의 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 30a 및 30b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 중쇄("C-말단 LATPSR")를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 30a;(서열번호 63)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 30b;(서열번호 64))을 도시한다. C-말단 영역 내의 LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 31a 및 31b는 CD19-특이적 인간 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 31a;(서열번호 65)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 31b;(서열번호 66))을 도시한다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 32a 및 32b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 32a;(서열번호 67)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 32b;(서열번호 68))을 도시한다. LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

도 33a 및 33b는 알테하이드-태깅된 항-CD19 Ig 카파 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(도 33a;(서열번호 69)) 및 엔코딩된 아미노산 서열(도 33b;(서열번호 70))을 도시한다. LATPSR(서열번호 24) 설파타제 모티프 서열에는 밑줄이 있다. 신호 서열의 말단은 "/"로 표시된다. 가변 영역의 말단 및 불변 영역의 시작은 "/"로 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] **정의**
- [0010] 용어 "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 나타내기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 달리 특별히 표시하지 않는 한, "폴리펩타이드", "펩타이드" 및 "단백질"은 유전학적으로 코딩되거나 코딩되지 않은 아미노산, 화학적 또는 생화학적으로 변형되거나 유도된 아미노산 및 변형된 펩타이드 백본을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 용어는 이중성 아미노산 서열과의 융합 단백질, 이중성 및 동중성 선도 서열과의 융합체, 적어도 하나의 N-말단 메티오닌 잔기(예를 들어, 재조합 박테리아 숙주 세포에서의 생성을 촉진하기 위한 것임)를 함유하는 단백질; 면역학적으로 태깅된 단백질 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 융합 단백질을 포함한다.
- [0011] "자연 아미노산 서열" 또는 "모(parent) 아미노산 서열"은 이중성 알테하이드 태그를 포함하는 변형 전의 면역글로불린의 아미노산 서열을 나타내기 위해 면역글로불린의 상황에서 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0012] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 이는 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체를 포함함), 폴리클로날 항체 및 다중특이적 항체(예를 들어, 이특이적 항체), 인간화 항체, 단쇄 항체, 키메라 항체, 항체 단편(예를 들어, Fab 단편) 등을 포함한다. 항체는 표적 항원에 결합할 수 있다(Janeway, C, Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 항체의 하나 이상의 가변 영역에 의해 형성되는 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 인지되는 에피토프로도 지칭되는 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다.
- [0013] 본원에서 사용되는 "면역글로불린 폴리펩타이드"는 경쇄 폴리펩타이드의 적어도 하나의 불변 영역 또는 중쇄 폴리펩타이드의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 나타낸다.
- [0014] 면역글로불린 폴리펩타이드 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로도 지칭되는 3개의 과가변 영역에 의해 가로막힌 프레임워크 영역(FR)으로 구성된다. 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 규정되어 있다("Sequences of Proteins of Immunological Interest," E. Kabat et al., U.S. Department of Health and Human Services, 1991 참조). 항체의 프레임워크 영역, 즉, 구성 경쇄 및 중쇄의 조합된 프레임워크 영역은 CDR을 배치하고 정렬시키는 작용을 한다. CDR은 주로 항원의 에피토프에 대한 결합을 담당한다.
- [0015] 용어 "자연 항체"는 항체의 중쇄 및 경쇄가 다세포 유기체의 면역계에 의해 만들어지고 쌍을 이루게 된 항체를 나타낸다. 비장, 림프절, 골수 및 혈청은 자연 항체를 생성하는 조직의 예이다. 예를 들어, 항원으로 면역화된 첫 번째 동물로부터 분리된 항체 생성 세포에 의해 생성된 항체는 자연 항체이다.
- [0016] 본 발명의 개시 전체에 걸쳐, 면역글로불린 중쇄 및 면역글로불린 경쇄 내의 잔기의 넘버링은 참조로서 본원에 명백히 포함되는 문헌[Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]에서의 넘버링이다.

- [0017] "모 Ig 폴리펩타이드"는 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드-태깅된 불변 영역이 결합된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드이다. 모 폴리펩타이드는 자연 서열 불변 영역을 포함할 수 있거나, 미리 존재하는 아미노산 서열 변형(예를 들어, 첨가, 결실 및/또는 치환)을 갖는 불변 영역을 포함할 수 있다.
- [0018] Ig 폴리펩타이드의 상황에서, 용어 "불변 영역"은 당 분야에 널리 이해되어 있고, 이는 Ig 중쇄, 또는 Ig 경쇄의 C-말단 영역을 나타낸다. Ig 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3 도메인 (및 CH4 도메인, 여기서 중쇄는 μ 또는 ϵ 중쇄임)을 포함한다. 자연 Ig 중쇄에서, CH1, CH2, CH3 (및, 존재 시, CH4) 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 바로 뒤(중쇄 가변 영역에 대해 C-말단)에서 시작하고, 이는 각각 약 100개의 아미노산 내지 약 130개의 아미노산 길이이다. 자연 Ig 경쇄에서, 불변 영역은 경쇄 가변(VL) 영역 바로 뒤(경쇄 가변 영역에 대해 C-말단)에서 시작하고, 이는 약 100개의 아미노산 내지 120개의 아미노산 길이이다.
- [0019] 일부 구체예에서, "기능성 Fc 영역"은 자연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적 "효과기 기능"은 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC); 포식작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)에 결합되는 것을 필요로 하며, 이는 당 분야에 널리 공지된 다양한 검정을 이용하여 평가될 수 있다.
- [0020] "항체-의존성 세포-매개 세포독성" 및 "ADCC"는 FcR을 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 자연살세포(NK), 호중구 및 대식세포)가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인지하고, 이후에 표적 세포의 용해를 야기하는 세포-매개 반응을 나타낸다. ADCC를 매개하는 일차 세포인 NK 세포는 Fc γ RIII만 발현하는 반면, 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII를 발현한다.
- [0021] 용어 "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재하는데 사용된다. FcR은 문헌[Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991); Capel et al., *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 및 de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)]에 개관되어 있다.
- [0022] 용어 "인간화 항체" 또는 "인간화 면역글로불린"은 인간 항체로부터의 상응하게 위치된 아미노산으로 치환된 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 프레임워크 영역, 불변 영역 또는 CDR 내)을 함유하는 비-인간(예를 들어, 마우스 또는 토끼) 항체를 나타낸다. 일반적으로, 인간화 항체는 동일 항체의 비-인간화 형태에 비해 인간 숙주에서 감소된 면역 반응을 발생시킨다. 항체는, 예를 들어, CDR-이식(EP 239,400; PCT publication WO 91/09967; 미국 특허 제5,225,539호; 제5,530,101호; 및 제5,585,089호), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(resurfacing)(EP 592,106; EP 519,596; Padlan, *Molecular Immunology* 28(4/5):489-498(1991); Studnicka et al., *Protein Engineering* 7(6):805-814 (1994); Roguska. et al., *PNAS* 91:969-973 (1994)) 및 사슬 셔플링(chain shuffling)(미국 특허 제5,565,332호)을 포함하는 당 분야에 공지된 다양한 기술을 이용하여 인간화될 수 있다. 특정 구체예에서, 프레임워크 치환은 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 CDR 및 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정 위치에서 비정상 프레임워크 잔기를 확인하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다(예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호; Riechmann et al., *Nature* 332:323 (1988) 참조). 본 발명에 사용하기 위해 고려되는 항체를 인간화시키기 위한 추가 방법은 미국 특허 제5,750,078호; 5,502,167호; 5,705,154호; 5,770,403호; 5,698,417호; 5,693,493호; 5,558,864호; 4,935,496호; 및 4,816,567호 및 PCT 공개 WO 98/45331호 및 WO 98/45332호에 기재되어 있다. 특정 구체예에서, 피검체 토끼 항체는 US20040086979호 및 US20050033031호에 기재된 방법에 따라 인간화될 수 있다. 따라서, 상기 기재된 항체는 당 분야에 널리 공지된 방법을 이용하여 인간화될 수 있다.
- [0023] 용어 "키메라 항체"는 경쇄 및 중쇄 유전자가 통상적으로 유전공학에 의해 상이한 종에 속하는 항체 가변 및 불변 영역 유전자로부터 작제된 항체를 나타낸다. 예를 들어, 마우스 모노클로날 항체로부터의 유전자의 가변 세그먼트는 인간 불변 세그먼트, 예를 들어, 감마 1 및 감마 3에 연결될 수 있다. 치료 키메라 항체의 예는 마우스 항체로부터의 가변 또는 항원-결합 도메인 및 인간 항체로부터의 불변 또는 효과기 도메인으로 구성되는 하이브리드 단백질이나, 다른 포유동물 종으로부터의 도메인이 사용될 수 있다.
- [0024] "알데하이드 태그" 또는 "ald-tag"는 포밀글라이신 생성 효소(FGE)의 작용에 의해 2-포밀글라이신 잔기(본원에서 "FGly"로 지칭됨)를 함유하도록 전환될 수 있거나 전환된, 설파타제 모티프로부터 유래된 아미노산 서열을 함유하는 아미노산 서열을 의미한다. FGE에 의해 생성된 FGly 잔기는 종종 문헌에서 "포밀글라이신"으로 지칭된다. 다양하게 언급되는 용어 "알데하이드 태그"는 "전환되지 않은" 설파타제 모티프(즉, 시스테인 또는 세린 잔기가 FGE에 의해 FGly로 전환되지 않았으나, 전환될 수 있는 설파타제 모티프)를 포함하는 아미노산 서열뿐만 아니라 "전환된" 설파타제 모티프(즉, 시스테인 또는 세린 잔기가 FGE의 작용에 의해 FGly로 전환된 설파타제

모티프)를 포함하는 아미노산 서열을 나타내기 위해 본원에서 사용된다.

- [0025] 설파타제 모티프에서의 포밀글라이신 생성 효소(FGE)의 작용의 상황에서 사용되는 "전환"은 설파타제 모티프 내의 시스테인 또는 세린 잔기의 포밀글라이신(FGly) 잔기로의 생화학적 변형(예를 들어, Cys에서 FGly 또는 Ser에서 FGly)을 나타낸다.
- [0026] 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 단백질의 아미노산 서열에 대한 언급에서 사용되는 "유전학적으로 엔코딩 가능한"은 아미노산 서열이 아미노산 서열을 엔코딩하는 핵산의 전사 및 번역에 의해 생성될 수 있는 아미노산 잔기로 구성되며, 상기 전사 및/또는 번역이 세포 또는 세포-비함유 시험관내 전사/번역 시스템에서 발생할 수 있음을 의미한다.
- [0027] 용어 "조절 서열"은 특정 발현 시스템, 예를 들어, 포유동물 세포, 박테리아 세포, 세포-비함유 합성 등에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현을 촉진하는 DNA 서열을 나타낸다. 원핵생물 시스템에 적합한 조절 서열은, 예를 들어, 프로모터, 임의로 작동자 서열 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵생물 세포 시스템은 프로모터, 아데닐중합체형성 신호 및 인헨서를 이용할 수 있다.
- [0028] 핵산은 또 다른 핵산 서열과 기능적 상관관계로 배치되는 경우에 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들어, 전서열(presequence) 또는 분비 선도에 대한 DNA는 폴리펩타이드의 분비에 관여하는 프레단백질(preprotein)로 발현되는 경우에 폴리펩타이드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결되거나; 프로모터 또는 인헨서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결되거나; 리보솜 결합 부위는 번역의 개시를 촉진하도록 위치되는 경우에 코딩 서열에 작동가능하게 연결된다. 일반적으로, "작동가능하게 연결된"은 연결되는 DNA 서열이 연속적이고, 분비 선도의 경우, 연속적이고 해독틀 내에 존재하는 것을 의미한다. 연결은 라이게이션에 의하거나 증폭 반응을 통해 달성된다. 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커가 통상적인 실시예에 따라 서열을 연결시키는데 사용될 수 있다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "발현 카세트"는 핵산에 삽입(예를 들어, 관심 작제물로의 라이게이션과 양립되는 제한 부위의 사용 또는 관심 작제물 또는 숙주 세포 유전체로의 상동성 재조합에 의함)될 수 있는 핵산, 일반적으로 DNA의 세그먼트를 나타낸다. 일반적으로, 핵산 세그먼트는 관심 폴리펩타이드(예를 들어, 알데하이드 태깅된-Ig 단백질)를 엔코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 카세트 및 제한 부위는 전사 및 번역에 적절한 해독틀 내의 카세트의 삽입을 촉진하도록 설계된다. 발현 카세트는 또한 숙주 세포 내에서 관심 폴리펩타이드를 엔코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 발현을 촉진하는 성분을 포함할 수 있다. 이들 성분은 프로모터, 최소 프로모터(minimal promoter), 인헨서, 반응 성분, 종료자 서열, 아데닐중합체형성 서열 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "분리된"은 화합물이 자연 발생하는 환경과 상이한 환경에 존재하는 관심 화합물을 기재하는 것을 의미한다. "분리된"은 관심 화합물이 실질적으로 풍부화(enrich)되고/되거나 관심 화합물이 부분적으로 또는 실질적으로 정제되는, 샘플 내에 존재하는 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 정제된"은 화합물의 자연 환경으로부터 분리되어 있고, 이와 자연 결합되는 다른 성분이 적어도 60%가 존재하지 않거나, 적어도 75%가 존재하지 않거나, 적어도 80%가 존재하지 않거나, 적어도 85%가 존재하지 않거나, 적어도 90%가 존재하지 않거나, 적어도 95%가 존재하지 않거나, 적어도 98%가 존재하지 않거나, 98% 초과가 존재하지 않는 화합물을 나타낸다.
- [0032] 용어 "생리학적 조건"은 살아있는 세포와 양립되는 조건, 예를 들어, 주로 살아있는 세포와 양립되는 온도, pH, 염도 등의 수성 조건을 포함하는 것을 의미한다.
- [0033] "반응 파트너"는 또 다른 반응 파트너와 특별히 반응하여 반응 생성물을 생성시키는 분자 또는 분자 모이어티를 의미한다. 예시적 반응 파트너는 설파타제 모티프의 시스테인 또는 세린, 및 모티프 내에서 시스테인 또는 세린 대신 FGly를 함유하는 전환된 알데하이드 태그의 반응 생성물을 형성시키기 위해 반응하는 FGE를 포함한다. 다른 예시적 반응 파트너는 알데하이드-반응성 기 및 관심 모이어티를 포함하고, 반응하여 변형된 FGly 잔기를 통해 변형된 폴리펩타이드에 컨쥬게이션된 관심 모이어티를 갖는 변형된 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 반응 생성물을 형성하는, "알데하이드-반응성 반응 파트너" 및 전환된 알데하이드 태그의 포밀글라이신(FGly) 잔기의 알데하이드를 포함한다.
- [0034] "N-말단"은 자유 아민기를 갖는 폴리펩타이드의 말단 아미노산 잔기를 나타내며, 여기서 비-N-말단 아미노산 잔기 내의 아민기는 보통 폴리펩타이드의 공유 백본의 일부를 형성한다.

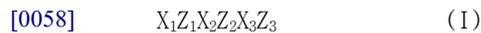
- [0035] "C-말단"은 자유 카르복실기를 갖는 폴리펩타이드의 말단 아미노산 잔기를 나타내며, 여기서 비-C-말단 아미노산 잔기 내의 카르복실기는 보통 폴리펩타이드의 공유 백본의 일부를 형성한다.
- [0036] 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 관한 언급에서 사용되는 "내부 부위"는 N-말단 또는 C-말단에 존재하지 않는 폴리펩타이드의 영역을 의미한다.
- [0037] 본 발명이 추가로 기재되기 전, 본 발명은 기재되는 특정 구체예에 제한되지 않고, 그 자체로 물론 변경될 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 구체예를 기재하기 위한 것으로, 이로 제한하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 하는데, 이는 본 발명의 범위는 첨부되는 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.
- [0038] 일정 범위의 값이 제공되는 경우, 문맥이 달리 명백히 기재하지 않는 한, 하한의 단위의 1/10까지의 상기 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 사이에 존재하는 값, 및 상기 언급된 범위에서 임의의 다른 언급되거나 사이에 존재하는 값이 본 발명에 포함되는 것이 이해된다. 상기 보다 적은 범위의 상한 및 하한은 상기 보다 적은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있고, 이는 또한 언급된 범위 내의 임의의 특별히 배제된 제한을 조건으로 하여 본 발명에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 상기 포함된 한계 중 어느 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0039] 명료함을 위해, 별개의 구체예의 상황에서 기재되는 본 발명의 특정 특징이 또한 단일 구체예에서 조합하여 제공될 수 있음이 인지된다. 역으로, 간결함을 위해, 단일 구체예의 상황에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 구체예의 모든 조합은 본 발명에 의해 명백히 포함되며, 이는 상기 조합이, 예를 들어, 안정적인 화합물(즉, 생물학적 활성에 대해 제조되고, 분리되고, 특성구명되고, 시험될 수 있는 화합물)인 화합물인 주제를 포함하는 한 각각 및 모든 조합이 개별적이며 명백히 개시되는 것처럼 본원에 개시된다. 또한, 다양한 구체예 및 이의 구성요소(예를 들어, 상기 변수를 기재하는 구체예에 나열된 화학기의 구성요소)의 모든 하위조합이 또한 본 발명에 의해 명백히 포함되며, 이는 각각 및 모든 상기 하위조합이 개별적이며 명백히 본원에 개시되는 것처럼 본원에 개시된다.
- [0040] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으나, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물은 이러한 간행물이 인용하는 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하는 참조로서 본원에 포함된다.
- [0041] 본원에서 사용되고 첨부된 청구항에 존재하는 단수 형태는 문맥이 명백히 달리 기재하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함하는 것이 인지되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드"에 대한 언급은 복수의 상기 폴리펩타이드를 포함하고, "약물-컨쥬게이션된 Ig 폴리펩타이드"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 약물-컨쥬게이션된 Ig 폴리펩타이드 및 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구항은 어떠한 임의의 구성요소를 배제하도록 설계(draft)될 수 있음이 추가로 인지된다. 이와 같이, 상기 언급은 청구항 구성요소의 언급과 관련하여 "단독으로", "오직" 등과 같은 상기 배타적 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행적 기초로 작용하도록 예정된다.
- [0042] 명료함을 위해, 별개의 구체예의 상황에서 기재되는 본 발명의 특정 특징이 또한 단일 구체예에서 조합하여 제공될 수 있음이 인지된다. 역으로, 간결함을 위해, 단일 구체예의 상황에서 기재되는 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.
- [0043] 본원에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 전에 이들의 개시에 대해 단독으로 제공된다. 본원은 본 발명이 사전 발명으로서 상기 간행물에 선행할 자격이 없는 것을 시인하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공된 공개일은 독립적으로 확인되는 것이 필요할 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.
- [0044] **상세한 설명**
- [0045] 본 발명의 개시는 포밀글라이신-생성 효소(FGE)에 의해 전환되어 포밀글라이신 (FGly)-변형된 Ig 폴리펩타이드를 생성할 수 있는 알데하이드-태깅된 면역글로불린(Ig) 폴리펩타이드를 제공한다. FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 알데하이드-반응성 반응 파트너와의 반응을 통해 관심 모이어티에 공유적 및 부위-특이적으로 결합되어 Ig 컨쥬게이트를 제공할 수 있다. 본 발명의 개시는 또한 상기 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드 및 Ig 컨쥬게이트의 생성 방법뿐만 아니라 이들의 사용 방법을 포함한다.

- [0046] 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 또한 본원에서 "ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드", "ald-태깅된 Ig 중쇄" 또는 "ald-태깅된 Ig 경쇄"로 지칭될 수 있다. 이러한 Ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 공유적으로 결합된 관심 분자, 예를 들어, 약물(예를 들어, 펩타이드 약물, 소분자 약물 등), 수용성 중합체, 검출가능한 라벨, 합성 펩타이드 등으로 부위 특이적으로 장식될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 개시의 조성물 및 방법은 본원에서 "알데하이드 태그" 또는 "ald 태그"로 지칭되는 태그로 사용하기 위한 자연 발생의 유전학적으로 인코딩가능한 설파타제 모티프를 활용하여 Ig 폴리펩타이드의 부위-특이적 변형을 유도한다. 설파타제의 활성 부위에서 발견되는 모티프를 기초로 하는 알데하이드 태그의 설파타제 모티프는 생체내(예를 들어, 세포 내의 ald 태그-함유 단백질의 번역 시) 또는 시험관내(예를 들어, 세포-비함유 시스템에서 ald 태그-함유 단백질과 FGE를 접촉시킴에 의해)에서 포밀글라이신 생성 효소(FGE)의 작용에 의해 2-포밀글라이신(FGly) 잔기로 전환(산화)될 수 있는 세린 또는 시스테인 잔기를 함유한다. 생성된 FGly 잔기의 알데하이드 모이어티는 Ig 폴리펩타이드의 부위-특이적 화학적 변형, 및 이에 따른 관심 모이어티의 부위-특이적 부착을 촉진하는 "화학적 조절자(chemical handle)"로 사용될 수 있다. 예를 들어, α-친핵체-함유 모이어티(예를 들어, 아미노옥시 또는 하이드라지드 모이어티)를 함유하도록 변형된 펩타이드는 FGly-함유 Ig 폴리펩타이드와 반응되어, Ig 폴리펩타이드 및 펩타이드가 하이드라존 또는 옥심 결합 각각에 의하거나, 환원성 아민화와 같은 대안적 알데하이드-특이적 화학작용을 통해 연결된 컨주게이트를 형성할 수 있다. 따라서, 알데하이드의 반응성은 Ig 폴리펩타이드의 생물학적 직교성(bioorthogonal) 및 화학선택적 변형을 가능케 하고, 따라서 이는 최종 컨주게이트에서 관심 모이어티의 부위-특이적 부착을 제공하기 위해 이후에 활용될 수 있는 화학 변형을 위한 부위-특이적 수단을 제공한다.
- [0048] **알데하이드 태깅된 면역글로불린 폴리펩타이드**
- [0049] 본 발명의 개시는 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄를 포함하는 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서 상기 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, 상기 알데하이드 태그는 Ig 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 알데하이드 태그는 Ig 폴리펩타이드의 C-말단에 존재하지는 않는다.
- [0050] 일반적으로, 알데하이드 태그는 포밀글라이신 생성 효소(FGE)의 작용에 의해 포밀글라이신(FGly)을 함유하도록 전환될 수 있는 설파타제 모티프("설파타제 도메인"으로도 지칭됨)으로부터 유래된 임의의 아미노산 서열을 기초로 할 수 있다. 이러한 설파타제 모티프는 또한 본원에서 FGE-변형 부위로 지칭될 수 있다. FGE의 작용은, FGE가 면역글로불린 폴리펩타이드 내에 위치한 설파타제 모티프에서 작용하는 서열-특이적 방식으로 유도된다.
- [0051] 본 발명의 개시는 또한 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드의 라이브러리를 제공하며, 상기 라이브러리는 복수(집단)의 일원을 포함하고, 각각의 일원의 Ig 폴리펩타이드는 다른 일원으로부터의 다양한 위치(들)에 알데하이드 태그를 포함한다.
- [0052] 본 발명의 개시는 알데하이드-태깅된 항체를 제공하며, 상기 알데하이드-태깅된 항체는 1) 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역; 2) 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 알데하이드 태깅되지 않은 Ig 경쇄 불변 영역; 또는 3) 알데하이드 태깅되지 않은 Ig 중쇄 불변 영역; 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 본 발명의 알데하이드-태깅된 항체는 또한 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하고, 항원에 결합할 수 있다.
- [0053] **예시적 알데하이드 태그**
- [0054] 알데하이드 태그의 최소 설파타제 모티프는 보통 5 또는 6개의 아미노산 잔기 길이, 보통 6개 이하의 아미노산 잔기 길이이다. Ig 폴리펩타이드에 제공된 설파타제 모티프는 적어도 5 또는 6개의 아미노산 잔기이며, 이는, 예를 들어, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8 또는 7개 미만의 아미노산 잔기 길이의 설파타제 모티프를 규정하는, 5 내지 16, 6-16, 5-15, 6-15, 5-14, 6-14, 5-13, 6-13, 5-12, 6-12, 5-11, 6-11, 5-10, 6-10, 5-9, 6-9, 5-8 또는 6-8개의 아미노산 잔기 길이일 수 있다.
- [0055] 일반적으로, 삽입되거나, 결실되거나, 치환(대체)되거나, 첨가(예를 들어, N- 또는 C-말단에 첨가)되는 아미노산 잔기의 수를 최소화시키기 위해 표적 Ig 폴리펩타이드의 자연 아미노산 서열의 변형의 정도를 최소화시키는 것이 보통 요망된다. 상기 변형이 Ig 기능 및/또는 구조에 미칠 수 있는 영향을 최소화시키기 위해 표적 Ig 폴리펩타이드의 아미노산 서열 변형의 정도를 최소화시키는 것이 보통 요망된다. 따라서, 특정 관심 알데하이드 태그는 표적 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개 미만의 아미노산 잔기의 변형(삽입, 첨가, 결실, 치환/대체)을 필요로 하는 것을 포함한다. Ig 폴리펩타이드에 대

해 자연인 아미노산 서열이 요망되는 설파타제 모티프의 하나 이상의 잔기를 함유하는 경우, 잔기의 변형의 전체 수는, 예를 들어, 설파타제 모티프의 서열을 제공하기 위해 자연 아미노산 잔기의 측면에 존재하는 아미노산 잔기의 부위-특이적 변형에 의해 감소될 수 있다.

[0056] 특정 관심 알테하이드 태그는 적어도 최소 설파타제 모티프("컨센서스 설파타제 모티프"로도 지칭됨)를 포함하는 것이 인지되어야 하나, 보다 긴 알테하이드 태그가 본 발명의 개시에 의해 고려되고 포함되며, 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 것이 용이하게 인식될 것이다. 따라서, 알테하이드 태그는 5 또는 6개의 잔기의 최소 설파타제 모티프를 포함할 수 있거나, 보다 길 수 있고, 추가 아미노산 잔기에 의해 모티프의 N-말단측 및/또는 C-말단측의 측면에 존재할 수 있는 최소 설파타제 모티프를 포함할 수 있다. 예를 들어, 5 또는 6개의 아미노산 잔기의 알테하이드 태그뿐만 아니라 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 이 초과인 아미노산 잔기의 보다 긴 아미노산 서열이 고려된다.

[0057] 특정 구체예에서, 사용되는 설파타제 모티프는 하기 화학식 (I)에 의해 기재될 수 있다:



[0059] 상기 식에서,

[0060] Z_1 은 시스테인 또는 세린((C/S)으로 또한 표현될 수 있음)이고;

[0061] Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기((P/A)로 또한 표현될 수 있음)이고;

[0062] Z_3 는 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 리신(K) 또는 히스티딘(H), 보통 리신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글라이신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 보통 A, G, L, V 또는 I)이고;

[0063] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 L, M, V, S 또는 T, 더욱 일반적으로 L, M, S 또는 V이고, 단, 설파타제 모티프가 표적 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

[0064] X_2 및 X_3 는 독립적으로 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 극성, 하전되지 않은 아미노산, 또는 황 함유 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 S, T, A, V, G 또는 C, 더욱 일반적으로 S, T, A, V 또는 G이다.

[0065] 따라서, 본 발명의 개시는 알테하이드-태깅된 Ig 중쇄 및 알테하이드-태깅된 Ig 경쇄를 포함하는 분리된 알테하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 제공하며, 상기 알테하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 화학식 $X_1Z_1X_2Z_2X_3Z_3$ 의 적어도 5개의 아미노산의 서열을 제공하도록 변형된 Ig 불변 영역 아미노산 서열을 포함하며, 상기 식에서,

[0066] Z_1 은 시스테인 또는 세린이고;

[0067] Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기이며;

[0068] Z_3 는 지방족 아미노산 또는 염기성 아미노산이고;

[0069] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산이며, 단, 이중성 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

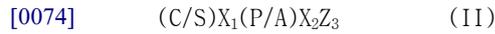
[0070] X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며,

[0071] 상기 서열은 Ig 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 서열은 Ig 중쇄의 C-말단에 존재하지 않는다.

[0072] 설파타제 모티프 상의 FGE의 작용 후, Z_1 은 산화되어 포밀글라이신(FGly) 잔기를 생성하는 것이 인지되어야 한다. 또한, FGE-매개 전환 및 관심 모이어티를 포함하는 반응 파트너와의 반응 후, 상기 화학식의 Z_1 에서의 FGly 위치는 관심 모이어티(예를 들어, 검출가능한 라벨, 수용성 중합체, 폴리펩타이드, 약물 등)에 공유적으로 결합

된다.

[0073] 알데하이드 태그가 표적 폴리펩타이드의 N-말단이 아닌 위치에 존재하는 경우, 상기 화학식의 X_1 은 표적 폴리펩타이드의 자연 아미노산 서열의 아미노산 잔기에 의해 제공될 수 있다. 따라서, 일부 구체예에서, 표적 폴리펩타이드의 N-말단이 아닌 위치에 존재하는 경우, 설파타제 모티프는 하기 화학식 (II)를 갖는다:



[0075] 상기 식에서, X_1 및 X_2 는 독립적으로 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 극성, 하전되지 않은 아미노산, 또는 황-함유 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 S, T, A, V, 또는 C, 더욱 일반적으로 S, T, A, 또는 V이고; Z_3 는 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R) 및 리신(K) 또는 히스티딘(H), 일반적으로 리신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글라이신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 일반적으로 A, G, L, V, 또는 I)이다.

[0076] 상기 기재된 바와 같이, 설파타제 모티프는 서열의 N-말단 및 C-말단 중 하나 또는 둘 모두에 추가 잔기를 함유할 수 있고, 예를 들어, 알데하이드 태그는 설파타제 모티프 및 "보조 모티프" 둘 모두를 포함한다. 한 구체예에서, 설파타제 모티프는 C-말단(즉, 상기 화학식의 아르기닌 잔기 뒤)에 AALLTGR(서열번호 92), SQLLTGR(서열번호 93), AAFMTGR(서열번호 94), AAFLTGR(서열번호 95), SAFLTGR(서열번호 96), ASILTGR(서열번호 97), VSFLTGR(서열번호 98), ASLLTGL(서열번호 99), ASILITG(서열번호 100), VSFLTGR(서열번호 101), SAIMTGR(서열번호 102), SAIVTGR(서열번호 103), TNLWRG(서열번호 104), TNLWRGQ(서열번호 105), TNLCAAS(서열번호 106), VSLWTGK(서열번호 107), SMLLTG(서열번호 108), SMLLTGN(서열번호 109), SMLLTGT(서열번호 110), ASFMAQQ(서열번호 111), 또는 ASLLTGL(서열번호 112)(예를 들어, Dierks et al. (1999) EMBO J 18(8): 2084-2091 참조), 또는 GSLFTGR(서열번호 113)의 아미노산 서열의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개 모두의 연속적 잔기의 보조 모티프를 포함한다. 그러나, 상기 추가 C-말단 아미노산 잔기는 알데하이드 태그의 설파타제 모티프의 FGE-매개 전환에 필요하지 않고, 따라서 단지 선택적이며, 본원에 기재된 알데하이드 태그로부터 특별히 배제될 수 있다. 일부 구체예에서, 알데하이드 태그는 포스포네이트 모노에스터 가수분해효소 내의 자연 아미노산 서열로 존재할 수 있는 아미노산 서열 CGPSR(M/A)S(서열번호 114) 또는 CGPSR(M/A)(서열번호 115)을 함유하지 않는다.

[0077] 알데하이드 태그의 설파타제 모티프는 일반적으로 선택된 FGE, 예를 들어, 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드가 발현되는 숙주 세포에 존재하는 FGE 또는 세포-비함유 시험관내 방법에서 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드와 접촉되는 FGE에 의해 전환될 수 있도록 선택된다.

[0078] 알데하이드 태깅된 표적 Ig 폴리펩타이드 내의 FGly의 생성을 제공하기에 적합한 반응 파트너를 제공하는 알데하이드 태그 및 FGE의 선택은 당 분야에서 이용가능한 정보에 비추어 용이하게 달성될 수 있다. 일반적으로, 진핵생물 FGE에 의한 전환에 민감한 설파타제 모티프는 시스테인 및 프롤린(즉, 상기 화학식 I(예를 들어, $X_1CX_2PX_3Z_3$)에서 Z_1 및 Z_2 의 시스테인 및 프롤린 각각; 상기 화학식 II에서 $CX_1PX_2Z_3$)을 함유하며, "SUMF1-타입" FGE에 의해 변형된다(Cosma et al. Cell 2003, 113, (4), 445-56; Dierks et al. Cell 2003, 113, (4), 435-44). 원핵생물 FGE에 의한 전환에 민감한 설파타제 모티프는 시스테인 또는 세린을 함유하며, 설파타제 모티프 내의 프롤린(즉, 상기 화학식 I(예를 들어, $X_1(C/S)X_2PX_3Z_3$)의 Z_1 의 시스테인 또는 세린, 및 Z_2 의 프롤린 각각; 상기 화학식 II에서 $(C/S)X_1PX_2Z_3$)은 "SUMF1-타입" FGE 또는 "AtsB-타입" FGE 각각에 의해 변형된다(Szameit et al. J Biol Chem 1999, 274, (22), 15375-81). 원핵생물 FGE에 의한 전환에 민감한 다른 설파타제 모티프는 설파타제 모티프 내에 시스테인 또는 세린, 및 프롤린 또는 알라닌을 함유하고(즉, 상기 화학식 I 또는 II에서 Z_1 의 시스테인 또는 세린, 및 Z_2 의 프롤린 또는 알라닌(예를 들어, $X_1CX_2PX_3R$; $X_1SX_2PX_3R$; $X_1CX_2AX_3R$; $X_1SX_2AX_3R$; CX_1PX_2R ; SX_1PX_2R ; CX_1AX_2R ; SX_1AX_2R , $X_1CX_2PX_3Z_3$; $X_1SX_2PX_2Z_3$; $X_1CX_2AX_3Z_3$; $X_1SX_2AX_3Z_3$; $CX_1PX_2Z_3$; $SX_1PX_2Z_3$; $CX_1AX_2Z_3$; $SX_1AX_2Z_3$)), 피르미쿠테스(Firmicutes)(예를 들어, 클로스트리듐 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*))의 FGE(Berteau et al. J. Biol. Chem. 2006; 281:22464-22470 참조) 또는 미코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)의 FGE에 의한 변형에 민감하고, 예를 들어, 이에 의해 변형될 수 있다.

[0079] 따라서, 예를 들어, FGE가 진핵생물 FGE(예를 들어, 인간 FGE를 포함하는 포유동물 FGE)인 경우, 설파타제 모티프는 일반적으로 하기 화학식을 갖는다:



- [0081] 상기 식에서,
- [0082] X_1 은 존재하거나 부재할 수 있고, 존재 시, 이는 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 L, M, S 또는 V이고, 단, 설파타제 모티프가 표적 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;
- [0083] X_2 및 X_3 는 독립적으로 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 S, T, A, V, G, 또는 C, 더욱 일반적으로 S, T, A, V 또는 G이고;
- [0084] Z_3 는 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 리신(K) 또는 히스티딘(H), 일반적으로 리신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글라이신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 일반적으로 A, G, L, V, 또는 I)이다.
- [0085] 설파타제 모티프의 특정 예는 LCTPSR(서열번호 17), MCTPSR(서열번호 116), VCTPSR(서열번호 117), LCSPSR(서열번호 118), LCAPSR(서열번호 119), LCVPSR(서열번호 120), LCGPSR(서열번호 121), ICTPAR(서열번호 122), LCTPSK(서열번호 123), MCTPSK(서열번호 124), VCTPSK(서열번호 125), LCSPSK(서열번호 126), LCAPSK(서열번호 127), LCVPSK(서열번호 128), LCGPSK(서열번호 129), LCTPSA(서열번호 130), ICTPAA(서열번호 131), MCTPSA(서열번호 132), VCTPSA(서열번호 133), LCSPSA(서열번호 134), LCAPSA(서열번호 135), LCVPSA(서열번호 136), 및 LCGPSA(서열번호 137)를 포함한다. 다른 특정 설파타제 모티프는 본원에 제공된 개시로부터 용이하게 명백하다.
- [0086] **포밀글라이신-변형된 I_g 폴리펩타이드**
- [0087] 하기에 더욱 상세히 기재되는 바와 같이, 전환된 알데하이드 태깅된 I_g 폴리펩타이드는 관심 모이어티를 함유하는 반응 파트너와 반응되어 전환된 알데하이드 태깅된 I_g 폴리펩타이드의 FGly 잔기에 대한 관심 모이어티의 컨쥬게이션, 및 변형된 폴리펩타이드의 생성을 제공한다. 변형된 알데하이드 태그를 갖는 변형된 I_g 폴리펩타이드는 일반적으로 하기 화학식 (I')의 변형된 설파타제 모티프를 포함하는 것으로 기재된다:
- [0088] $X_1(\text{FGly}')X_2Z_2X_3Z_3$ (I')
- [0089] 상기 식에서,
- [0090] FGly'은 공유적으로 부착된 모이어티를 갖는 포밀글라이신 잔기이고;
- [0091] Z_2 는 프롤린 또는 알라닌 잔기((P/A)로 또한 표현될 수 있음)이며; Z_3 는 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 리신(K) 또는 히스티딘(H), 일반적으로 리신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글라이신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 일반적으로 A, G, L, V, 또는 I)이고;
- [0092] X_1 은 존재하거나 부재할 수 있고, 존재 시, 이는 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 L, M, V, S 또는 T, 더욱 일반적으로 L, M 또는 V이며, 단, 설파타제 모티프가 표적 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;
- [0093] X_2 및 X_3 는 독립적으로 임의의 아미노산일 수 있으나, 일반적으로 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 하전되지 않은 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산이 아닌 아미노산), 일반적으로 S, T, A, V, G 또는 C, 더욱 일반적으로 S, T, A, V 또는 G이다.
- [0094] 따라서, 본 발명의 개시는 포밀글라이신 모이어티를 포함하도록 변형된 I_g 폴리펩타이드를 제공하며, 상기 I_g 폴리펩타이드는 하기 화학식의 FGly-전환된 설파타제 모티프를 포함한다:
- [0095] $X_1(\text{FGly})X_2Z_2X_3Z_3$
- [0096] 상기 식에서,
- [0097] X_1 은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 이는 임의의 아미노산이며, 단, 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단

에 존재하는 경우, X_1 은 존재하고;

[0098] X_2 및 X_3 는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

[0099] Z_3 는 염기성 아미노산이고;

[0100] 상기 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 폴딩된 상태인 경우에 용매-접근가능 표면 상에 FGly 기를 제공한다.

[0101] 본 발명의 개시는 또한 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드의 라이브러리를 제공하며, 상기 라이브러리는 복수(집단)의 일원을 포함하고, 각각의 일원의 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 FGly-변형된 알데하이드 태그를 포함하고, 각각의 일원의 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드는 다른 일원으로부터의 다양한 위치(들)에 알데하이드 태그를 포함한다. 도 2는 FGly-변형된 Ig 폴리펩타이드의 라이브러리를 생성시키는 개략도의 예를 도시하며, 여기서 각각의 일원의 Ig 폴리펩타이드는 다른 일원으로부터의 다양한 위치에 알데하이드 태그를 포함한다. 도 2는 FGly-변형된 폴리펩타이드에 대한 약물의 부착을 도시한다.

[0102] 본 발명의 개시는 FGly-변형된 항체를 제공하며, 상기 FGly-변형된 항체는 1) FGly-변형된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 FGly-변형된 Ig 경쇄 불변 영역; 2) FGly-변형된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 FGly-변형되지 않은 Ig 경쇄 불변 영역; 또는 3) FGly-변형되지 않은 Ig 중쇄 불변 영역; 및 FGly-변형된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 본 발명의 FGly-변형된 항체는 또한 VH 및/또는 VL 도메인을 포함하고, 항원에 결합할 수 있다.

[0103] 전환된 설파타제 모티프의 특정 예는 L(FGly)TPSR(서열번호 138), M(FGly)TPSR(서열번호 139), V(FGly)TPSR(서열번호 140), L(FGly)SPSR(서열번호 141), L(FGly)APSR(서열번호 142), L(FGly)VPSR(서열번호 143), 및 L(FGly)GPSR(서열번호 144), I(FGly)TPAR(서열번호 145), L(FGly)TPSK(서열번호 146), M(FGly)TPSK(서열번호 147), V(FGly)TPSK(서열번호 148), L(FGly)SPSK(서열번호 149), L(FGly)APSK(서열번호 150), L(FGly)VPSK(서열번호 151), L(FGly)GPSK(서열번호 152), L(FGly)TPSA(서열번호 152), M(FGly)TPSA(서열번호 153), V(FGly)TPSA(서열번호 154), L(FGly)SPSA(서열번호 155), L(FGly)APSA(서열번호 156), L(FGly)VPSA(서열번호 157), 및 L(FGly)GPSA(서열번호 158)를 포함한다.

[0104] 하기에 보다 상세히 기재되는 바와 같이, 관심 모이어티는 다양한 모이어티, 예를 들어, 수용성 중합체, 검출가능한 라벨, 약물, 또는 막 내 또는 표면 상에 Ig 폴리펩타이드의 고정을 위한 모이어티 중 임의의 것일 수 있다. 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 상기 논의로부터 명백한 바와 같이, 변형된 폴리펩타이드의 변형된 설파타제 모티프는 폴리펩타이드의 임의의 요망되는 부위에 위치될 수 있다. 따라서, 본 발명의 개시는, 예를 들어, 변형된 폴리펩타이드의 모 폴리펩타이드의 번역후 변형 부위에 위치된 변형된 설파타제 모티프를 갖는 변형된 폴리펩타이드를 제공한다(즉, 표적 폴리펩타이드가 번역후 변형 부위에 알데하이드 태그를 제공하도록 변형되는 경우, 이후에 생성된 변형된 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드 내의 상기 번역후 변형 부위에 상응하는 위치에 모이어티를 함유할 것이다). 예를 들어, 이후, 당화가 일반적으로 모 표적 폴리펩타이드에서 발생하는 부위에 상응하는 부위에 공유적으로 결합된 수용성 중합체를 갖는 변형된 폴리펩타이드가 생성될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 당 잔기가 자연 발생 모 폴리펩타이드에 위치된 것과 동일한 위치 또는 거의 동일한 위치에 위치된 PEG 모이어티를 갖는 폐길화된(PEGylated) 폴리펩타이드가 생성될 수 있다. 유사하게, 모 표적 폴리펩타이드가 번역후 변형의 하나 이상의 비-자연 부위를 포함하도록 조작되는 경우, 변형된 폴리펩타이드는 모 폴리펩타이드 내의 번역후 변형의 상기 비-자연 부위에 상응하는 변형된 폴리펩타이드의 하나 이상의 부위에 공유적으로 부착된 수용성 중합체를 함유할 수 있다.

[0105] **알데하이드 태그를 포함시키기 위한 표적 Ig 폴리펩타이드의 변형**

[0106] 하나 이상의 알데하이드 태그를 포함시키기 위한 표적 Ig 폴리펩타이드의 변형은 요망되는 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 핵산을 생성시키기 위해 재조합 분자유전학 기술을 이용하여 달성될 수 있다. 이러한 방법은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는 클로닝 방법, 부위-특이적 돌연변이 방법 등을 포함한다(예를 들어, Sambrook et al., In "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989); "Current Protocols in Molecular Biology" (eds., Ausubel et al.; Greene Publishing Associates, Inc., and John Wiley & Sons, Inc. 1990 및 이의 부록 참조).

[0107] **표적 번역글로불린 중쇄 및 경쇄**

[0108] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 개시는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, FGly-변형된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드 및 Ig 컨주게이트를 제공한다. 본 발명의 개시의 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, FGly-변

형된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드, 또는 Ig 컨주게이트를 생성시키는데 사용되는 Ig 폴리펩타이드는 적어도 하나의 Ig 불변 영역, 예를 들어, Ig 중쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 하나의 CH1 도메인; 적어도 하나의 CH1 및 CH2 도메인; CH1, CH2, 및 CH3 도메인; 또는 CH1, CH2, CH3, 및 CH4 도메인), 또는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 Ig 폴리펩타이드는 "표적 Ig 폴리펩타이드"로 본원에서 언급된다.

[0109] 표적 Ig 폴리펩타이드는 도 1b에 도시된 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열의 약 300개의 아미노산 내지 약 330개의 아미노산의 연속적 스트레치(stretch)와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 표적 Ig 폴리펩타이드는 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열의 약 300개의 아미노산 내지 약 330개의 아미노산의 연속적 스트레치와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0110] 표적 Ig 폴리펩타이드는 도 1c에 도시된 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열의 약 200개의 아미노산 내지 약 233개의 아미노산, 또는 약 200개의 아미노산 내지 약 236개의 아미노산의 연속적 스트레치와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 표적 Ig 폴리펩타이드는 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열의 약 200개의 아미노산 내지 약 236개의 아미노산의 연속적 스트레치와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0111] 상기 언급된 바와 같이, 표적 Ig 폴리펩타이드는 일반적으로 적어도 하나의 Ig 중쇄 불변 영역 또는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하고, 이는 Ig 가변 영역(예를 들어, V_L 영역 및/또는 V_H 영역)을 추가로 포함할 수 있다. Ig 중쇄 불변 영역은 임의의 중쇄 아이소형의 Ig 불변 영역, 비-자연 발생 Ig 중쇄 불변 영역(컨센서스 Ig 중쇄 불변 영역을 포함함)을 포함한다. Ig 불변 영역은 알데하이드 태그를 포함하도록 변형될 수 있고, 상기 알데하이드 태그는 Ig 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재한다.

[0112] Ig 불변 영역은 상기 기재된 바와 같이 설파타제 모티프의 아미노산 서열을 제공하기 위해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 아미노산, 또는 16개 초과 아미노산의 삽입 및/또는 치환에 의해 변형될 수 있다.

[0113] 일부 경우에, 본 발명의 개시의 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 하나의 CH1 도메인; 적어도 하나의 CH1 및 CH2 도메인; CH1, CH2, 및 CH3 도메인; 또는 CH1, CH2, CH3 및 CH4 도메인)을 포함한다. 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역은 FG1y-변형된 Ig 폴리펩타이드를 생성시키기 위해 FGE에 의해 변형될 수 있는 적어도 하나의 설파타제 모티프를 포함하도록 변형된 IgA, IgM, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 아이소형 중쇄의 중쇄 불변 영역 서열 또는 이들의 임의의 동종이형 변이체, 예를 들어, 인간 중쇄 불변 영역 서열 또는 마우스 중쇄 불변 영역 서열, 하이브리드 중쇄 불변 영역, 합성 중쇄 불변 영역, 또는 컨센서스 중쇄 불변 영역 서열 등을 포함할 수 있다. Ig 중쇄의 동종이형 변이체는 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Jefferis and Lefranc (2009) *MAbs* 1:4]을 참조하라.

[0114] 일부 경우에, 본 발명의 개시의 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함한다. 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역은 FG1y-변형된 Ig 폴리펩타이드를 생성시키기 위해 FGE에 의해 변형될 수 있는 적어도 하나의 설파타제 모티프를 포함하도록 변형된 카파 경쇄, 람다 경쇄의 불변 영역 서열, 예를 들어, 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역, 하이브리드 경쇄 불변 영역, 합성 경쇄 불변 영역, 또는 컨센서스 경쇄 불변 영역 서열 등을 포함할 수 있다. 예시적 불변 영역은 인간 감마 1 및 감마 3 영역을 포함한다. 설파타제 모티프를 제외하고는, 변형된 불변 영역은 야생형 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 이는 야생형 아미노산 서열과 적어도 70% 동일(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일)한 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0115] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 개시의 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 상기 기재된 화학식의 적어도 5개의 아미노산의 설파타제 모티프 서열을 제공하도록 변형된 Ig 불변 영역 아미노산 서열을 포함하며, 상기 서열은 Ig 폴리펩타이드 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재한다. 일부 구체예에서, 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 중쇄의 C-말단이 아닌 위치, 또는 Ig 폴리펩타이드 중쇄의 C-말단에 더한 위치에 존재한다.

[0116] 항체의 용매 접근가능 루프는 분자 모델링, 또는 공지된 항체 구조와의 비교에 의해 확인될 수 있다. 아미노산 잔기의 상대 접근성은 또한 DSSP의 방법을 이용하여 계산될 수 있고(Dictionary of Secondary Structure in

Proteins; Kabsch and Sander 1983 Biopolymers 22: 2577-637), 아미노산의 용매 접근가능 표면적은 당 분야에 공지된 알고리즘을 이용하여 항체의 3차원 모델을 기초로 하여 계산될 수 있다(예를 들어, Connolly, J. Appl. Cryst. 16, 548 (1983) 및 Lee and Richards, J. Mol. Biol. 55, 379 (1971))(상기 두 문헌은 참조로서 본원에 포함된다).

- [0117] 상기 기재된 바와 같이, 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 상기 기재된 바와 같이 설파타제 모티프를 포함하도록 변형된 중쇄 불변 영역을 포함할 수 있고, 상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 중쇄 불변 영역의 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재한다. 중쇄 불변 영역의 표면-접근가능 루프 영역의 예시적 예는 도 1a 및 1b에 제시된다.
- [0118] 일부 예에서, 표적 면역글로불린은 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 122-127; 2) 아미노산 137-143; 3) 아미노산 155-158; 4) 아미노산 163-170; 5) 아미노산 163-183; 6) 아미노산 179-183; 7) 아미노산 190-192; 8) 아미노산 200-202; 9) 아미노산 199-202; 10) 아미노산 208-212; 11) 아미노산 220-241; 12) 아미노산 247-251; 13) 아미노산 257-261; 14) 아미노산 269-277; 15) 아미노산 271-277; 16) 아미노산 284-285; 17) 아미노산 284-292; 18) 아미노산 289-291; 19) 아미노산 299-303; 20) 아미노산 309-313; 21) 아미노산 320-322; 22) 아미노산 329-335; 23) 아미노산 341-349; 24) 아미노산 342-348; 25) 아미노산 356-365; 26) 아미노산 377-381; 27) 아미노산 388-394; 28) 아미노산 398-407; 29) 아미노산 433-451; 및 30) 아미노산 446-451 중 하나 이상에 해당하는 IgG1 중쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 도 1b에 제시된 바와 같은 인간 IgG1의 아미노산 넘버링을 기초로 한다.
- [0119] IgG1 중쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1a 및 1b에 도시된 바와 같은 1) ASTKGP(서열번호 71); 2) KSTSGGT(서열번호 72); 3) PEPV(서열번호 73); 4) NSGALTSG(서열번호 202); 5) NSGALTSGVHTFPAVLQSSGL(서열번호 74); 6) QSSGL(서열번호 227); 7) VTV; 8) QTY; 9) TQTY(서열번호 75); 10) HKPSN(서열번호 76); 11) EPKSKDKTHTCPPCPAPPELLGG(서열번호 77); 12) FPPKP(서열번호 78); 13) ISRTP(서열번호 79); 14) DVSHEDPEV(서열번호 80); 15) SHEDPEV(서열번호 223); 16) DG; 17) DGVEVHNAK(서열번호 81); 18) HNA; 19) QYNST(서열번호 82); 20) VLTVL(서열번호 83); 21) GKE; 22) NKALPAP(서열번호 84); 23) SKAKGQPRE(서열번호 85); 24) KAKGQPR(서열번호 206); 25) PPSRKELTKN(서열번호 86); 26) YPSDI(서열번호 87); 27) NGQPENN(서열번호 88); 28) TPPVLDSDGS(서열번호 89); 29) HEALHNHYTQKLSLSPGK(서열번호 90); 및 30) SLSPGK(서열번호 175)를 포함한다.
- [0120] 일부 예에서, 표적 면역글로불린은 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 1-6; 2) 아미노산 13-24; 3) 아미노산 33-37; 4) 아미노산 43-54; 5) 아미노산 58-63; 6) 아미노산 69-71; 7) 아미노산 78-80; 8) 87-89; 9) 아미노산 95-96; 10) 114-118; 11) 122-126; 12) 134-136; 13) 144-152; 14) 159-167; 15) 175-176; 16) 184-188; 17) 195-197; 18) 204-210; 19) 216-224; 20) 231-233; 21) 237-241; 22) 252-256; 23) 263-269; 24) 273-282; 25) 아미노산 299-302 중 하나 이상에 해당하는 IgG2 중쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 서열번호 4(인간 IgG2; 도 1b에 또한 도시됨)에 기재된 아미노산 서열의 넘버링을 기초로 한다.
- [0121] IgG2 중쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1b에 제시된 바와 같은 1) ASTKGP(서열번호 71); 2) PCSRSTSESTAA(서열번호 91); 3) FPEPV(서열번호 168); 4) SGALTSGVHTFP(서열번호 159); 5) QSSGLY(서열번호 160); 6) VTV; 7) TQT; 8) HKP; 9) DK; 10) VAGPS(서열번호 161); 11) FPPKP(서열번호 78); 12) RTP; 13) DVSHEDPEV(서열번호 80); 14) DGVEVHNAK(서열번호 81); 15) FN; 16) VLTVV(서열번호 162); 17) GKE; 18) NKGLPAP(서열번호 163); 19) SKTKGQPRE(서열번호 164); 20) PPS; 21) MTKNQ(서열번호 165); 22) YPSDI(서열번호 87); 23) NGQPENN(서열번호 88); 24) TPPMLDSDGS(서열번호 166); 25) GNVF(서열번호 182); 및 26) HEALHNHYTQKLSLSPGK(서열번호 90)를 포함한다.
- [0122] 일부 예에서, 표적 면역글로불린은 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 1-6; 2) 아미노산 13-22; 3) 아미노산 33-37; 4) 아미노산 43-61; 5) 아미노산 71; 6) 아미노산 78-80; 7) 87-91; 8) 아미노산 97-106; 9) 111-115; 10) 147-167; 11) 173-177; 16) 185-187; 13) 195-203; 14) 210-218; 15) 226-227; 16) 238-239; 17) 246-248; 18) 255-261; 19) 267-275; 20) 282-291; 21) 아미노산 303-307; 22) 아미노산 313-320; 23) 아미노산 324-333; 24) 아미노산 350-352; 25) 아미노산 359-365; 및 26) 아미노산 372-377 중 하나 이상에 해당하는 IgG3 중쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 서열번호 3(인간 IgG3; 도 1b에 또한 도시됨)에 기재된 아미노산 서열

의 넘버링을 기초로 한다.

[0123] IgG3 중쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1b에 제시된 바와 같은 1) ASTKGP(서열번호 71); 2) PCSRSTSGGT(서열번호 167); 3) FPEPV(서열번호 168); 4) SGALTSGVHTFPAVLQSSG(서열번호 169); 5) V; 6) TQT; 7) HKPSN(서열번호 76); 8) RVELKTPGLD(서열번호 170); 9) CPRCPKP(서열번호 171); 10) PKSCDTPPPCPRCPAPELLGG(서열번호 229); 11) FPPKP(서열번호 78); 12) RTP; 13) DVSHEDPEV(서열번호 80); 14) DGVEVHNAK(서열번호 81); 15) YN; 16) VL; 17) GKE; 18) NKALPAP(서열번호 84); 19) SKTKGQPRE(서열번호 164); 20) PPSREEMTKN(서열번호 172); 21) YPSDI(서열번호 87); 22) SSGQPENN(서열번호 173); 23) TPPMLDSDGS(서열번호 166); 24) GNI; 25) HEALHNR(서열번호 174); 및 26) SLSPGK(서열번호 175)를 포함한다.

[0124] 일부 예에서, 표적 면역글로불린은 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 1-5; 2) 아미노산 12-23; 3) 아미노산 32-36; 4) 아미노산 42-53; 5) 아미노산 57-62; 6) 아미노산 68-70; 7) 아미노산 77-79; 8) 아미노산 86-88; 9) 아미노산 94-95; 10) 아미노산 101-102; 11) 아미노산 108-118; 12) 아미노산 122-126; 13) 아미노산 134-136; 14) 아미노산 144-152; 15) 아미노산 159-167; 16) 아미노산 175-176; 17) 아미노산 185-186; 18) 아미노산 196-198; 19) 아미노산 205-211; 20) 아미노산 217-226; 21) 아미노산 232-241; 22) 아미노산 253-257; 23) 아미노산 264-265; 24) 269-270; 25) 아미노산 274-283; 26) 아미노산 300-303; 27) 아미노산 399-417 중 하나 이상에 해당하는 IgG4 중쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 서열번호 5(인간 IgG4; 도 1b에 또한 도시됨)에 기재된 아미노산 서열의 넘버링을 기초로 한다.

[0125] IgG4 중쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1b에 제시된 바와 같은 1) STKGP(서열번호 176); 2) PCSRSTSESTAA(서열번호 91); 3) FPEPV(서열번호 168); 4) SGALTSGVHTFPAVLQSSG(서열번호 159); 5) QSSGLY(서열번호 160); 6) VTV; 7) TKT; 8) HKP; 9) DK; 10) YG; 11) CPAPEFLGGPS(서열번호 177); 12) FPPKP(서열번호 78); 13) RTP; 14) DVSQEDPEV(서열번호 178); 15) DGVEVHNAK(서열번호 81); 16) FN; 17) VL; 18) GKE; 19) NKGLPSS(서열번호 179); 20) SKAKGQPREP(서열번호 180); 21) PPSQEEMTKN(서열번호 181); 22) YPSDI(서열번호 87); 23) NG; 24) NN; 25) TPPVLDSDGS(서열번호 89); 26) GNVF(서열번호 182); 및 27) HEALHNHYTKLSLSLGLK(서열번호 183)를 포함한다.

[0126] 일부 예에서, 표적 면역글로불린은 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 1-13; 2) 아미노산 17-21; 3) 아미노산 28-32; 4) 아미노산 44-54; 5) 아미노산 60-66; 6) 아미노산 73-76; 7) 아미노산 80-82; 8) 아미노산 90-91; 9) 아미노산 123-125; 10) 아미노산 130-133; 11) 아미노산 138-142; 12) 아미노산 151-158; 13) 아미노산 165-174; 14) 아미노산 181-184; 15) 아미노산 192-195; 16) 아미노산 199; 17) 아미노산 209-210; 18) 아미노산 222-245; 19) 아미노산 252-256; 20) 아미노산 266-276; 21) 아미노산 293-294; 22) 아미노산 301-304; 23) 아미노산 317-320; 24) 아미노산 329-353 중 하나 이상에 해당하는 IgA 중쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 서열번호 6(인간 IgA; 도 1b에 또한 도시됨)에 기재된 아미노산 서열의 넘버링을 기초로 한다.

[0127] IgA 중쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1b에 제시된 바와 같은 1) ASPTSPKVFPLSL(서열번호 184); 2) QPDGN(서열번호 185); 3) VQGFPPQEPL(서열번호 186); 4) SGQGVNTARNFP(서열번호 187); 5) SGDLTYT(서열번호 188); 6) PATQ(서열번호 189); 7) GKS; 8) YT; 9) CHP; 10) HRP(서열번호 190); 11) LLGSE(서열번호 191); 12) GLRDASGV(서열번호 192); 13) SSGKSAVQGP(서열번호 193); 14) GCYS(서열번호 194); 15) CAEP(서열번호 195); 16) PE; 17) SGNTRPEVHLLPPPSEELALNEL(서열번호 196); 18) ARGFS(서열번호 197); 19) QGSQELPREKY(서열번호 198); 20) AV; 21) AAED(서열번호 199); 22) HEAL(서열번호 200); 및 23) IDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY(서열번호 201)를 포함한다.

[0128] 설파타제 모티프는 Ig 중쇄의 상기 변형 부위의 상기 아미노산 서열 중 하나 이상 내 또는 이에 인접하여 제공될 수 있다. 예를 들어, Ig 중쇄 폴리펩타이드는 상기 변형 부위에 대해 N-말단 및 이에 인접하고/하거나 C-말단 및 이에 인접하여 설파타제 모티프를 제공하기 위해 상기 아미노산 서열 중 하나 이상에서 변형될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, Ig 중쇄 폴리펩타이드는 Ig 중쇄 변형 부위의 임의의 2개의 잔기 사이에 설파타제 모티프 삽입을 제공하기 위해 상기 아미노산 서열 중 하나 이상에서 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, Ig 중쇄 폴리펩타이드는 서로 인접하여 존재할 수 있거나, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 초과(예를 들어, 약 1 내지 약 25개, 약 25 내지 약 50개, 또는 약 50 내지 약 100개, 또는 그 초과)의 아미노산에 의해 떨어져 있을 수 있는 2개의 모티프를 포함하도록 변형될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 자연 아미노산 서열이 설파타제 모티프 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기를 제공하는 경우, Ig 중쇄 폴리펩타이드 아미노산 서열의 변형 부위의 선택된

아미노산 잔기는 변형 부위에 설파타제 모티프를 제공하기 위해 변형될 수 있다.

- [0129] 따라서, 표면-접근가능 루프 영역의 아미노산 서열은 설파타제 모티프를 제공하도록 변형될 수 있으며, 상기 변형은 치환 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형이 CH1 도메인에 존재하는 경우, 표면-접근가능 루프 영역은 아미노산 서열 NSGALTSG(서열번호 202)를 가질 수 있고, 알데하이드-태깅된 서열은, 예를 들어, NSGALCTPSRG(서열번호 203)일 수 있고, 예를 들어, 여기서 NSGALTSG(서열번호 202) 서열의 "TS" 잔기가 "CTPSR"(서열번호 204)로 대체되는 경우, 상기 설파타제 모티프는 서열 LCTPSR(서열번호 17)을 갖는다. 또 다른 예로서, 변형이 CH2 도메인에 존재하는 경우, 표면-접근가능 루프 영역은 아미노산 서열 NKALPAP(서열번호 84)를 가질 수 있고, 알데하이드-태깅된 서열은, 예를 들어, NLCTPSRAP(서열번호 205)일 수 있고, 예를 들어, 여기서 NKALPAP(서열번호 84) 서열의 "KAL" 잔기가 "LCTPSR"(서열번호 17)로 대체되는 경우, 상기 설파타제 모티프는 서열 LCTPSR(서열번호 17)을 갖는다. 또 다른 예로서, 변형이 CH2/CH3 도메인에 존재하는 경우, 표면-접근가능 루프 영역은 아미노산 서열 KAKGQPR(서열번호 206)을 가질 수 있고, 알데하이드-태깅된 서열은, 예를 들어, KAKGLCTPSR(서열번호 207)일 수 있고, 예를 들어, 여기서 KAKGQPR(서열번호 206) 서열의 "GQP" 잔기가 "LCTPS"(서열번호 208)로 대체되는 경우, 상기 설파타제 모티프는 서열 LCTPSR(서열번호 17)을 갖는다.
- [0130] 상기 기재된 바와 같이, 분리된 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 상기 기재된 바와 같은 설파타제 모티프를 포함하도록 변형된 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있으며, 상기 설파타제 모티프는 Ig 폴리펩타이드 경쇄 불변 영역의 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접하여 존재한다. 경쇄 불변 영역의 표면-접근가능 루프 영역의 예시적 예는 도 1a 및 1c에 제공된다.
- [0131] 일부 예에서, 표적 변역글로불린은 상기 기재된 바와 같이 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 130-135; 2) 아미노산 141-143; 3) 아미노산 150; 4) 아미노산 162-166; 5) 아미노산 163-166; 6) 아미노산 173-180; 7) 아미노산 186-194; 8) 아미노산 211-212; 9) 아미노산 220-225; 10) 아미노산 233-236 중 하나 이상에 해당하는 Ig 경쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 도 1c에 도시된 바와 같은 인간 카파 경쇄의 아미노산 넘버링을 기초로 한다.
- [0132] Ig 경쇄(예를 들어, 인간 카파 경쇄)의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1a 및 1c에 제시된 바와 같은 1) RTVAAP(서열번호 209); 2) PPS; 3) Gly (예를 들어, 도 1c에 도시된 인간 카파 경쇄 서열의 위치 150의 Gly 참조); 4) YPREA(서열번호 210); 5) PREA(서열번호 226); 6) DNALQSGN(서열번호 211); 7) TEQDSKDST(서열번호 212); 8) HK; 9) HQLSS(서열번호 213); 및 10) RGEC (서열번호 214)를 포함한다.
- [0133] Ig 람다 경쇄의 예시적 표면-접근가능 루프 영역은 도 1c에 제시된 바와 같은 QPKAAP(서열번호 215), PPS, NK, DFYPGAV(서열번호 216), DSSPVKAG(서열번호 217), TTP, SN, HKS, EG 및 APTECS(서열번호 218)를 포함한다.
- [0134] 일부 예에서, 표적 변역글로불린은 상기 기재된 바와 같이 설파타제 모티프를 포함하도록 변형되며, 상기 설파타제 모티프는 1) 아미노산 1-6; 2) 아미노산 12-14; 3) 아미노산 121-22; 4) 아미노산 31-37; 5) 아미노산 44-51; 6) 아미노산 55-57; 7) 아미노산 61-62; 8) 아미노산 81-83; 9) 아미노산 91-92; 10) 아미노산 102-105 중 하나 이상에 해당하는 람다 Ig 경쇄 불변 영역의 영역 내 또는 이에 인접하여 존재하고, 상기 아미노산 넘버링은 서열번호 10에 기재(및 도 1c에 도시)된 람다 경쇄의 아미노산 넘버링을 기초로 한다.
- [0135] CH1 도메인 내(예를 들어, 도 7b, 8b, 9b, 및 23b 참조), CH2 도메인 내(도 11b, 12b, 14b 및 25b), CH2/CH3 도메인 내(도 15b 및 27b), C-말단 근처(도 17b 및 29b)에서 LCTPSR(서열번호 17) 설파타제 모티프를 갖는 알데하이드-태깅된 IgG1 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 비제한적 예가 도 7b, 8b, 9b, 11b, 12b, 14b, 15b, 17b, 23b, 25b, 27b 및 29b에 도시되어 있다.
- [0136] 알데하이드-태깅된 카파 경쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 비제한적인 예가 도 20b 및 32b에 제시되어 있다.
- [0137] 설파타제 모티프는 Ig 경쇄의 상기 변형 부위의 상기 아미노산 서열 중 하나 이상 내 또는 이에 인접하여 제공될 수 있다. 예를 들어, Ig 경쇄 폴리펩타이드는 상기 변형 부위에 대해 N-말단 및 이에 인접하고/하거나 C-말단 및 이에 인접하여 설파타제 모티프를 제공하기 위해 상기 아미노산 서열 중 하나 이상에서 변형될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, Ig 경쇄 폴리펩타이드는 Ig 경쇄 변형 부위의 임의의 2개의 잔기 사이에 설파타제 모티프 삽입을 제공하기 위해 상기 아미노산 서열 중 하나 이상에서 변형될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 자연 아미노산 서열이 설파타제 모티프 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기를 제공하는 경우, Ig 경쇄 폴리펩타이드 아미노산 서열의 변형 부위의 선택된 아미노산 잔기는 변형 부위에 설파타제 모티프를 제공하기 위해 변형될 수 있다.

- [0138] 표면-접근가능 루프 영역의 아미노산 서열은 설파타제 모티프를 제공하도록 변형되며, 상기 변형은 치환 및/또는 삽입을 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형이 CL 영역에 존재하는 경우, 표면-접근가능 루프 영역은 아미노산 서열 DNALQSGN(서열번호 211)을 가질 수 있고, 알데하이드-태깅된 서열은, 예를 들어, DNALCTPSRQSGN(서열번호 219)일 수 있고, 예를 들어, 서열 "CTPSR"(서열번호 204)이 표면-접근가능 루프 영역의 "DNAL"(서열번호 220) 서열과 "QSGN"(서열번호 221) 서열 사이에 삽입되는 경우, 상기 설파타제 모티프는 LCTPSR(서열번호 17)이다.
- [0139] 한 구체예에서, Ig 불변 영역의 변형은 중쇄 불변 영역의 기능을 실질적으로 변경시키지 않는다. 예를 들어, Fc 부분(예를 들어, IgA 또는 IgG 항체의 CH2 및 CH3 도메인; 및 IgM 또는 IgE 항체의 CH2, CH3, 및 CH4 도메인)은 다양한 결합 및 효과기 기능을 가질 수 있다. Fc 결합 및 효과기 기능의 비제한적 예는, 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합, C1q 결합, 및 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC) 활성을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드 태그를 제공하는 Ig 불변 영역의 변형은 Fc 결합, 및 중쇄의 임의의 효과기 기능 중 하나 이상을 실질적으로 증가시키거나 감소시키지 않고, 예를 들어, 상기 변형은 모 Ig 폴리펩타이드에 비해 FcR 결합 및/또는 효과기 기능을 약 1%, 약 2%, 약 5%, 또는 약 10% 이상 증가시키거나 감소시키지 않는다.
- [0140] 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드 태그를 제공하는 Ig 불변 영역의 변형은 알데하이드-태깅된 Ig 불변 영역을 포함하는 항체의 항원 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는다.
- [0141] 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드 태그를 제공하는 Ig 불변 영역의 변형은 Ig 폴리펩타이드의 생성을 실질적으로 감소시키지 않고, 예를 들어, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 발현될 수 있고, 기능성 폴리펩타이드를 생성시키기 위해 적절히 폴딩될 수 있다.
- [0142] 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄는 Ig 가변 영역을 포함할 수 있거나, Ig 가변 영역이 결핍될 수 있다. 유사하게, 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄는 Ig 가변 영역을 포함할 수 있거나, Ig 가변 영역이 결핍될 수 있다. Ig 가변 영역은 당 분야에 널리 공지되어 있고, 이는 Ig 폴리펩타이드에 대한 항원-결합 특이성을 제공할 수 있다.
- [0143] 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄는 알데하이드 태그에 더하여 하나 이상의 추가 변형, 예를 들어, 당화 등을 포함할 수 있다.
- [0144] 본 발명의 개시는 Ig 중쇄 및 Ig 경쇄를 포함하는 알데하이드-태깅된 항체를 제공하며, 상기 Ig 중쇄 및/또는 Ig 경쇄는 알데하이드 태그를 포함한다. 알데하이드-태깅된 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 그 초과 알데하이드 태그를 갖는 Ig 중쇄를 포함할 수 있고, Ig 경쇄는 알데하이드 태그를 갖지 않는다. 알데하이드-태깅된 항체는 알데하이드 태그를 갖지 않는 Ig 중쇄를 포함할 수 있고, Ig 경쇄는 1개, 2개, 3개, 또는 그 초과 알데하이드 태그를 갖는다. 알데하이드-태깅된 항체는 1개, 2개, 3개, 또는 그 초과 알데하이드 태그를 갖는 Ig 중쇄를 포함할 수 있고, Ig 경쇄는 1개, 2개, 3개, 또는 그 초과 알데하이드 태그를 갖는다.
- [0145] 본 발명의 개시의 알데하이드-태깅된 항체는 다양한 항원-결합 특이성 중 임의의 특이성을 가질 수 있다. 알데하이드-태깅된 항체는, 예를 들어, 암세포에 존재하는 항원; 자가면역 세포에 존재하는 항원; 병원성 미생물에 존재하는 항원; 바이러스 감염된 세포(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스-감염된 세포)에 존재하는 항원, 예를 들어, CD4 또는 gp120; 질병에 걸린 세포에 존재하는 항원 등을 포함하는 다양한 항원 중 임의의 항원에 결합할 수 있다. 예를 들어, 알데하이드-태깅된 항체는 상기 기재된 바와 같이 항원에 결합할 수 있고, 상기 항원은 세포의 표면에 존재한다.
- [0146] 예를 들어, 알데하이드-태깅된 항체는 암세포에 존재하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 발명의 개시의 알데하이드-태깅된 항체에 의해 인지되고 결합(예를 들어, 특이적으로 결합)될 수 있는 암 항원의 비제한적인 예는 암종, 전립선암 세포, 유방암 세포, 결장직장암 세포, 흑색종 세포, T-세포 백혈병 세포, T-세포 림프종 세포, B-세포 림프종 세포, 비-호지킨 림프종 세포 등에 존재하는 항원을 포함한다.
- [0147] 특정 암세포에 존재하는 항원의 비제한적인 예는, 예를 들어, CA125, CA15-3, CA19-9, L6, 루이스 Y(Lewis Y), 루이스 X, 알파 태아단백질, CA 242, 태반 알칼리성 포스파타제, 전립선 특이적 항원, 전립선 산 포스파타제, 표피 성장 인자, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, 항-트랜스페린 수용체, p97, MUC1-KLH, HER2, CEA, gp100, MART1, 전립선-특이적 항원, 인간 용모막 생식샘자극호르몬, IL-2 수용체, EphB2, CD19, CD20, CD22, CD52, CD33, CD38, CD40, 점액소, P21, MPG 및 Neu 종양유전자 생성물을 포함한다. 일부 구체예에서, 항원은 CD19이다. 다른 구체예에서, 항원은 CD22이다.
- [0148] 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드 태그를 포함하도록 변형될 수 있는 항체의 비제한적인 예는 항-CD19 항체, 및 항-CD22 항체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0149] **포밀글라이신 생성 효소(FGE)**

[0150] 설파타제 모티프 내의 시스테인 또는 세린을 FGly로 산화시키는 효소는 본원에서 포밀글라이신 생성 효소(FGE)로 지칭된다. 상기 논의된 바와 같이, "FGE"는 본원에서 설파타제 모티프의 시스테인(C)의 FGly로의 전환을 매개하는 FGly-생성 효소뿐만 아니라 설파타제 모티프의 세린(S)의 FGly로의 전환을 매개하는 FGly-생성 효소를 언급하는데 사용된다. 일반적으로, 문헌은 FGE와 같은 설파타제 모티프 내의 C를 FGly로 전환시키는 FGly-생성 효소를 언급하고, Ats-B-유사와 같은 설파타제 모티프 내의 S를 FGly로 전환시키는 효소를 언급한다. 그러나, 본 발명의 개시의 목적 상, 적절한 FGE가 적절한 설파타제 모티프를 함유(즉, C-함유 또는 S-함유)하는 표적 반응 파트너에 따라 선택되는 조건으로 "FGE"는 FGly-생성 효소의 둘 모두의 유형을 나타내는데 일반적으로 사용된다.

[0151] 활성 부위에 FGly를 갖는 설파타제의 편재성 존재에 의해 입증되는 바와 같이, FGE는 진핵생물 및 원핵생물 둘 모두를 포함하는 매우 다양한 세포 유형에서 발견된다. 적어도 2개 형태의 FGE가 존재한다. 진핵생물 설파타제는 이들의 설파타제 모티프 내에 시스테인을 함유하고, 이는 "SUMF1-타입" FGE에 의해 변형된다(Cosma et al. Cell 2003, 113, (4), 445-56; Dierks et al. Cell 2003, 113, (4), 435-44). FGly-생성 효소(FGE)는 SUMF1 유전자에 의해 엔코딩된다. 원핵생물 설파타제는 이들의 설파타제 모티프 내에 시스테인 또는 세린을 함유할 수 있고, 이는 "SUMF1-타입" FGE 또는 "AtsB-타입" FGE에 의해 각각 변형된다(Szameit et al. J Biol Chem 1999, 274, (22), 15375-81). 진핵생물에서, 이러한 변형은 소포체(ER) 내에서 번역과 동시에 발생하거나, 번역 직후에 발생한다(Dierks et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94(22): 11963-8). 이론으로 제한하고자 하는 것이 아니지만, 원핵생물에서, SUMF1-타입 FGE는 세포질 내에서 작용하고, AtsB-타입 FGE는 세포막 근처 또는 세포막에서 작용하는 것으로 생각된다. SUMF2 FGE는 또한 척추동물 및 극피동물문을 포함하는 후구동물상문에서 기재되어 있다(예를 들어, Pepe et al. (2003) Cell 113, 445-456, Dierks et al. (2003) Cell 113, 435-444; Cosma et al. (2004) Hum. Mutat. 23, 576-581 참조).

[0152] 일반적으로, 표적 폴리펩타이드의 알데하이드 태그의 설파타제 모티프 내의 시스테인 또는 세린의 FGly로의 전환을 촉진하는데 사용되는 FGE는 알데하이드 태그에 존재하는 설파타제 모티프에 따라 선택된다. FGE는 알데하이드 태그된 폴리펩타이드가 발현되는 숙주 세포에 대해 자연 FGE일 수 있거나, 숙주 세포는 적절한 FGE를 발현하도록 유전학적으로 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, 인간 FGE(예를 들어, SUMF1-타입 FGE, 예를 들어, Cosma et al. Cell 113, 445-56 (2003); Dierks et al. Cell 113, 435-44 (2003) 참조)와 양립되는 설파타제 모티프를 사용하고, FGE를 발현하는 인간 세포 또는 인간 FGE를 발현하도록 유전학적으로 변형된 숙주 세포, 일반적으로 포유동물 세포에서 알데하이드 태그된 단백질을 발현시키는 것이 요망될 수 있다.

[0153] 일반적으로, 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 FGE는 자연 발생 공급원으로부터 수득될 수 있거나 합성적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 적절한 FGE는 FGE를 자연 생성하거나 FGE를 엔코딩하는 재조합 유전자를 발현하도록 유전학적으로 변형되는 생물학적 공급원으로부터 유래될 수 있다. 다수의 FGE를 엔코딩하는 핵산은 당 분야에 공지되어 있고, 용이하게 이용가능하다(예를 들어, Preusser et al. 2005 J. Biol. Chem. 280(15): 14900-10 (Epub 2005 Jan 18); Fang et al. 2004 J Biol Chem. 79(15): 14570-8 (Epub 2004 Jan 28); Landgrebe et al. Gene. 2003 Oct 16;316:47-56; Dierks et al. 1998 FEBS Lett. 423(1):61-5; Dierks et al. Cell. 2003 May 16;113(4):435-44; Cosma et al. (2003 May 16) Cell 113(4):445-56; Baenziger (2003 May 16) Cell 113(4):421-2 (review); Dierks et al. Cell. 2005 May 20;121(4):541-52; Roeser et al. (2006 Jan 3)Proc Natl Acad Sci USA 103(1):81-6; Sardiello et al. (2005 Nov 1) Hum Mol Genet. 14(21):3203-17; WO 2004/072275; WO 2008/036350; U.S. Patent Publication No. 2008/0187956; 및 젠뱅크 등록번호 NM_182760 참조). 따라서, 본원의 개시는 태그된 표적 폴리펩타이드의 알데하이드 태그와 함께 사용하기에 양립되는 FGE를 발현하도록 유전학적으로 변형된 재조합 숙주 세포를 제공한다. 특정 구체예에서, 사용되는 FGE는 자연 발생 효소(야생형 아미노산 서열을 가질 수 있음)일 수 있다. 다른 구체예에서, 사용되는 FGE는 비-자연 발생일 수 있고, 이 경우 이는 특정 경우에서 야생형 효소의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일하거나, 적어도 90% 동일하거나, 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다. FGE는 구조적 및 기능적으로 연구되었고, 상기 효소의 여러 예의 아미노산 서열이 이용가능하므로, 효소 활성을 보유하는 변이체는 용이하게 설계 가능해야 한다.

[0154] 세포-비함유 방법이 설파타제 모티프-함유 폴리펩타이드를 전환시키는데 사용되는 경우, 분리된 FGE가 사용될 수 있다. 임의의 편리한 단백질 정제 절차가 FGE를 분리시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Guide to Protein Purification, (Deuthser ed.)(Academic Press, 1990)]을 참조하라. 예를 들어, 용해질은 요망되는 FGE를 생성하는 세포로부터 제조될 수 있고, HPLC, 배제 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화성 크로마토그래피

등을 이용하여 정제될 수 있다.

[0155] **발현 벡터 및 유전학적으로 변형된 숙주 세포**

- [0156] 본 발명의 개시는 ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 핵산뿐만 아니라 핵산을 함유하는 작제물 및 숙주 세포를 제공한다. 상기 핵산은 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하고, 대부분의 구체예에서 적절한 조건 하에서 발현될 수 있는 열린해독틀을 갖는 DNA의 서열을 포함한다. "핵산"은 DNA, cDNA, mRNA, 및 상기 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다.
- [0157] 본 발명의 개시는 상기 기재된 바와 같은 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 핵산을 제공한다. 재조합 핵산은 하기를 포함할 수 있다:
- [0158] 1) 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 중쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VH 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우);
- [0159] 2) Ig 폴리펩타이드가 Ig VH 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하는, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열;
- [0160] 3) 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 경쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VL 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우);
- [0161] 4) Ig 폴리펩타이드가 Ig VL 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함하는, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열;
- [0162] 5) 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 중쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VH 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우); 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 경쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VL 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우);
- [0163] 6) 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 중쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VH 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우); 및 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 경쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VL 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우), 여기서 상기 Ig 경쇄 불변 영역은 알데하이드 태깅되지 않음;
- [0164] 7) Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 중쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VH 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우), 여기서 상기 Ig 중쇄 불변 영역은 알데하이드 태깅되지 않음; 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열(Ig 경쇄 가변 영역은 아님, 즉, 재조합 핵산이 Ig VL 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 결핍된 경우);
- [0165] 8) 첫번째 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 여기서 상기 첫번째 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 Ig VH 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 포함함; 및 두번째 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 여기서 상기 두번째 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 Ig VL 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함함;
- [0166] 9) 첫번째 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 여기서 상기 첫번째 Ig 폴리펩타이드는 알데하이드 태깅되고, 또한 상기 첫번째 Ig 폴리펩타이드는 Ig VH 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 포함함; 및 두번째 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 여기서 상기 두번째 Ig 폴리펩타이드는 Ig VL 도메인 및 알데하이드 태깅되지 않은 Ig 경쇄 불변 영역을 포함함; 또는
- [0167] 10) 첫번째 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드, 여기서 상기 첫번째 Ig 폴리펩타이드는 Ig VH 도메인 및 Ig 중쇄 불변 영역을 포함하고, 해당 Ig 중쇄 불변 영역은 알데하이드 태깅되지 않음; 및 두번째 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 여기서 상기 두번째 Ig 폴리펩타이드는 알데하이드 태깅되고, Ig VL 도메인 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함함.
- [0168] 본 발명의 개시는 상기 기재된 바와 같은 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공하며, 상기 Ig 폴리펩타이드(들)를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 재조합 발현 벡터가 Ig 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 엔코딩하는 경우(Ig 가변 영역을 갖거나 갖지 않음), 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 서열은 동일 프로모터, 또는 별개의 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다.

- [0169] 재조합 발현 벡터가 중쇄 가변(V_H) 영역 및/또는 경쇄 가변(V_L) 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 경우, 매우 많은 수의 V_H 및 V_L 아미노산 서열, 및 이들을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 당 분야에 공지되어 있고, 사용될 수 있음이 인지될 것이다. 예를 들어, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]을 참조하라.
- [0170] 재조합 발현 벡터가 가변 영역 서열이 없이 Ig 중쇄 또는 Ig 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 예에서, 벡터는 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 Ig 가변 영역 5'에 대한 삽입 부위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 재조합 발현 벡터는 5'으로부터 3'으로의 순서로 하기를 포함할 수 있다:
- [0171] 1) V_H 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 및 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위;
- [0172] 2) V_L 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 및 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위.
- [0173] 본 발명의 개시는 또한 재조합 발현 벡터의 라이브러리를 또한 제공하며, 상기 라이브러리는 하기와 같은 복수의 재조합 발현 벡터의 일원을 포함할 수 있다:
- [0174] 1) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_H 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 첫번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 첫번째 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 첫번째 재조합 발현 벡터;
- [0175] 2) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_H 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 두번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 두번째 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 두번째 재조합 발현 벡터;
- [0176] 3) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_H 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 세번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 세번째 알데하이드-태깅된 Ig 중쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세번째 재조합 발현 벡터;
- [0177] 및 이들의 조합, 여기서 각각의 추가 일원의 재조합 발현 벡터는 다양한 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 갖는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.
- [0178] 일부 예에서, 라이브러리 내의 재조합 발현 벡터는 또한 가변 영역을 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 알데하이드 태깅되거나 태깅되지 않을 수 있는 Ig 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 것이다.
- [0179] 본 발명의 개시는 또한 재조합 발현 벡터의 라이브러리를 제공하며, 상기 라이브러리는 하기와 같은 복수의 재조합 발현 벡터의 일원을 포함할 수 있다:
- [0180] 1) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_L 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 첫번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 첫번째 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 첫번째 재조합 발현 벡터;
- [0181] 2) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_L 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 두번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 두번째 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 두번째 재조합 발현 벡터;
- [0182] 3) 5'으로부터 3'으로의 순서로 V_L 도메인을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대한 삽입 부위; 및 세번째 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 포함하는 세번째 알데하이드-태깅된 Ig 경쇄 불변 영역을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 세번째 재조합 발현 벡터;
- [0183] 및 이들의 조합, 여기서 각각의 추가 일원의 재조합 발현 벡터는 다양한 표면-접근가능 루프 영역 내 또는 이에 인접한 알데하이드 태그를 갖는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.
- [0184] 일부 예에서, 라이브러리 내의 재조합 발현 벡터는 또한 가변 영역을 포함하거나 포함하지 않을 수 있고, 알데하이드 태깅되거나 태깅되지 않을 수 있는 Ig 중쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 것이다.

- [0185] 도 2는 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드의 라이브러리를 생성시키기 위한 개략도의 예를 도시하며, 여기서 각각의 Ig 폴리펩타이드 일원은 다른 일원으로부터의 다양한 위치에 알데하이드 태그를 포함한다. 예를 들어, Ig 중쇄 또는 Ig 경쇄, "태깅된 카세트"는 추가로 화학적으로 정교화될 수 있는 알데하이드 태그로 변형될 수 있다. 이들 카세트는 항체-약물 컨쥬게이트 생성을 위해 다양한 Fv에 적용될 수 있다.
- [0186] 본원에서 고려되는 핵산은 벡터(작 제물로도 지칭됨)의 일부로 제공될 수, 이들 중 매우 다양한 것이 당 분야에 공지되어 있고, 본원에서 정교화될 필요는 없다. 예시적 벡터는 플라스미드; 코스미드; 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스 벡터); 비-바이러스 벡터; 인공 염색체(효모 인공 염색체(YAC), BAC 등); 미니-염색체 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 벡터의 선택은 증식이 요망되는 세포의 유형 및 증식 목적과 같은 다양한 요인에 좌우될 것이다.
- [0187] 벡터는 숙주 세포 내에서의 염색체의 유지를 제공할 수 있거나, 숙주 세포 유전체로의 통합을 제공할 수 있다. 벡터는, 예를 들어, 문헌[Short Protocols in Molecular Biology, (1999) F. Ausubel, et al., eds., Wiley & Sons]을 포함하는 당업자에게 널리 공지된 다수의 간행물에 상세히 기재되어 있다. 벡터는 관심 폴리펩타이드(예를 들어, 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드, FGE 등)를 엔코딩하는 핵산의 발현을 제공할 수 있거나, 본 발명의 핵산의 증식을 제공할 수 있거나, 둘 모두를 제공할 수 있다.
- [0188] 사용될 수 있는 예시적 벡터는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA로부터 유래된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 플라스미드 벡터, 예를 들어, pBR322, pUC 19/18, pUC 118, 119 및 M13 mp 시리즈의 벡터가 사용될 수 있다. 박테리오파지 벡터는 λ gt10, λ gt11, λ gt18-23, λ ZAP/R 및 EMBL 시리즈의 박테리오파지 벡터를 포함할 수 있다. 이용될 수 있는 코스미드 벡터는 pJB8, pCV 103, pCV 107, pCV 108, pTM, pMCS, pNNL, pHSG274, COS202, COS203, pWE15, pWE16 및 카로미드(charomid) 9 시리즈의 벡터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 헤르페스 바이러스, 레트로바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스 바이러스, 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 또는 소 유두종 바이러스와 같은 바이러스로부터 유래된 재조합 바이러스 벡터를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 재조합 바이러스 벡터가 조작될 수 있다.
- [0189] 관심 단백질(예를 들어, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드 또는 FGE)의 발현을 위해, 발현 카세트가 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 발현 벡터는 전사 및 번역 조절 서열을 제공하고, 이는 유도성 또는 항시성 발현을 제공할 수 있으며, 상기 코딩 영역은 전사 개시 영역, 및 전사 및 번역 종료 영역의 전사 조절 하에서 작동가능하게 연결된다. 이들 조절 영역은 폴리펩타이드(예를 들어, Ig 폴리펩타이드 또는 FGE)를 엔코딩하는 유전자에 대해 자연 조절 영역일 수 있거나, 외인성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 일반적으로, 전사 및 번역 조절 서열은 프로모터 서열, 리보솜 결합 부위, 전사 개시 및 정지 서열, 번역 개시 및 정지 서열, 및 인핸서 또는 활성제 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 항시성 및 유도성 프로모터에 더하여, 특히 생체내(세포-기반) 또는 시험관내 발현 시스템에서 높은 발현 수준이 요망되는 경우에 강한 프로모터(예를 들어, T7, CMV 등)가 본원에 기재된 작제물에서 사용된다. 추가의 예시적 프로모터는 마우스 유암 바이러스(MMTV) 프로모터, 라우스 육종 바이러스(RSV) 프로모터, 아데노바이러스 프로모터, 인간 CMV의 즉시 초기 유전자(immediate early gene)로부터의 프로모터(Boshart et al., *Cell* 41:521-530, 1985), 및 RSV의 긴 말단 반복부(LTR)로부터의 프로모터(Gorman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79:6777-6781, 1982)를 포함한다. 프로모터는 또한, 예를 들어, 레트로바이러스의 5'UTR에 의해 제공될 수 있다.
- [0190] 발현 벡터는 일반적으로 관심 단백질을 엔코딩하는 핵산 핵산 서열의 삽입을 제공하기 위해 프로모터 서열 근처에 위치한 편리한 제한 부위를 갖는다. 발현 숙주에서 작동성인 선택가능한 마커가 벡터를 함유하는 세포의 선택을 촉진하기 위해 제공될 수 있다. 또한, 발현 작제물은 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 1개 또는 2개의 복제 시스템을 가질 수 있어, 이에 따라 발현 벡터가 유기체, 예를 들어, 발현을 위해 포유 동물 또는 곤충 세포 및 클로닝 및 증폭을 위해 원핵생물 숙주 내에서 유지되는 것을 가능케 한다. 또한, 발현 작제물은 형질전환된 숙주 세포의 선택을 가능케 하는 선택가능한 마커 유전자를 함유할 수 있다. 선택 유전자는 당 분야에 널리 공지되어 있고, 사용되는 숙주 세포에 따라 다양할 것이다.
- [0191] 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 발현 작제물은 또한 증폭 방법(예를 들어, 중합효소 연쇄 반응(PCR))을 이용하여 생성될 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 증폭 프라이머(즉, 정방향 또는 역방향 프라이머 중 적어도 하나)는 알데하이드 태그를 엔코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 예를 들어, 알데하이드 태그를 엔코딩하는 서열을 갖는 증폭 프라이머는 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 핵산의 증폭을 제공하도록 설계된다. 알데하이드 태그를 함유하는 정방향 프라이머로부터의 중합효소-매개 합성으로부터 발생하는 신장 생성물은 알데하이드

드-태깅된 Ig 폴리펩타이드로 구성되는 융합 단백질을 엔코딩하는 핵산 증폭 생성물을 생성시킨다. 이후, 증폭 생성물은 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드 발현 작제물을 제공하기 위해 선택 발현 작제물에 삽입된다.

[0192] **숙주 세포**

[0193] 본 발명의 개시는 상기 기재된 바와 같은 재조합 발현 벡터를 포함하는 유전학적으로 변형된 숙주 세포를 포함하는, 본 발명의 핵산을 포함하는 유전학적으로 변형된 숙주 세포를 제공한다. 다수의 적합한 숙주 세포 중 임의의 숙주 세포가 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성에 사용될 수 있다. 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성에 사용되는 숙주 세포는 임의로 FGE-매개 전환을 제공할 수 있어, 생성된 Ig 폴리펩타이드는 FGE에 의한 발현 및 변형 후에 FGly-함유 알데하이드 태그를 함유한다. 대안적으로, 숙주 세포는 전환되지 않은 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성을 제공(예를 들어, 알데하이드 태그의 전환을 촉진하는 FGE의 발현의 결핍으로 인한)할 수 있다.

[0194] 전환된 알데하이드 태그의 알데하이드 모이어티는 형광 또는 에피토프 라벨링을 이용한 시각화(예를 들어, 알데하이드 반응성 기를 갖춘 금 입자를 이용한 전자현미경검사); 단백질 고정(예를 들어, 단백질 마이크로어레이 생성); 단백질 동역학 및 국소화 연구 및 적용; 및 단백질과 관심 모이어티(예를 들어, 모 단백질의 반감기를 개선시키는 모이어티(예를 들어, 폴리(에틸렌 글라이콜)), 표적화 모이어티(예를 들어, 작용 부위의 전달을 향상시킴), 및 생물학적 활성 모이어티(예를 들어, 치료 모이어티))의 컨쥬게이션을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 적용에 사용될 수 있다.

[0195] 일반적으로, 본원에 기재된 폴리펩타이드는 발현 목적에 따라 통상적인 방식에 따라 원핵생물 또는 진핵생물에서 발현될 수 있다. 따라서, 본 발명은 숙주 세포, 예를 들어, 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드를 엔코딩하는 핵산을 포함하는 유전학적으로 변형된 숙주 세포를 추가로 제공한다. 숙주 세포는 추가로 숙주 세포에 대해 내인성이거나 이중성일 수 있는 재조합 FGE를 임의로 포함할 수 있다.

[0196] 전환되지 않거나 전환(숙주 세포가 적합한 FGE를 발현하는 경우)된 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성(대규모 생성을 포함함), 또는 FGE의 생성(예를 들어, 세포-비함유 방법에서 사용하기 위함)을 위한 숙주 세포는 다양한 이용가능한 숙주 세포 중 임의의 숙주 세포로부터 선택될 수 있다. 예시적 숙주 세포는 원핵생물 또는 진핵생물 단세포 유기체, 예를 들어, 박테리아(예를 들어, 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*) 균주, 바실러스 종(*Bacillus spp.*)(예를 들어, B. 섭틸리스(*B. subtilis*) 등)), 효모 또는 진균(예를 들어, S. 세레비지에(*S. cerevisiae*), 피키아 종(*Pichia spp.*) 등)의 숙주 세포를 포함하고, 다른 상기 숙주 세포가 사용될 수 있다. 보다 고등한 유기체, 예를 들어, 곤충, 척추동물, 특히 포유동물로부터 본래 유래된 예시적 숙주 세포(예를 들어, CHO, HEK 등)가 발현 숙주 세포로 사용될 수 있다.

[0197] 적합한 포유동물 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물보존센터(ATCC) No. CCL-2), CHO 세포(예를 들어, ATCC Nos. CRL9618 및 CRL9096), CHO DG44 세포(Urlaub (1983) *Cell* 33:405), CHO-K1 세포(ATCC CCL-61), 293 세포(예를 들어, ATCC No. CRL-1573), 베로(Vero) 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC No. CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들어, ATCC No. CCL10), PC12 세포(ATCC No. CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC No. CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC No. CCL1.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포(ATCC No. CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0198] 특정 관심 발현 시스템은 박테리아, 효모, 곤충 세포 및 포유동물 세포 유래 발현 시스템을 포함한다. 상기 부류의 각각으로부터의 대표적 시스템이 하기에 제공된다.

[0199] 생성물은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 수단에 의해 회수될 수 있다. 추가로, 임의의 편리한 단백질 정제 절차가 이용될 수 있으며, 적합한 단백질 정제 방법은 문헌[Guide to Protein Purification, (Deutscher ed.)(Academic Press, 1990)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 용해질은 ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드를 발현하는 발현 벡터를 포함하는 세포로부터 제조될 수 있고, 이는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 배제 크로마토그래피, 겔 전기영동, 친화성 크로마토그래피 등을 이용하여 정제될 수 있다.

[0200] **알데하이드 태그의 전환 및 변형을 위한 방법**

[0201] 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드에 존재하는 알데하이드 태그의 전환은 세포-기반(생체내) 또는 세포-비함유 방법(시험관내)에 의해 달성될 수 있다. 유사하게, 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 전환된 알데하이드 태그의 변형은 세포-기반(생체내) 또는 세포-비함유 방법(시험관내)에 의해 달성될 수 있다. 이들은 하기에 보다 상세히 기재된다.

[0202] **"생체내" 숙주 세포 전환 및 변형**

[0203] 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 알데하이드 태그의 전환은 적합한 FGE를 함유하는 세포에서의 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 발현에 의해 달성될 수 있다. 이러한 구체예에서, 알데하이드 태그의 시스템인 또는 세린의 전환은 숙주 세포에서의 번역 동안 또는 번역 후에 발생한다. 숙주 세포의 FGE는 숙주 세포에 대해 내인성일 수 있거나, 숙주 세포는 숙주 세포에 대해 이종성인 적합한 FGE에 대해 재조합될 수 있다. FGE 발현은 FGE 유전자에 대해 내인성인 발현 시스템(예를 들어, 발현은 숙주 세포의 자연 FGE 유전자에 존재하는 프로모터 또는 다른 조절 성분에 의해 제공됨)에 의해 제공될 수 있거나, FGE 코딩 서열이 항시성 또는 유도성 발현을 제공하기 위해 이종성 프로모터에 작동가능하게 연결된 재조합 발현 시스템으로부터 제공될 수 있다.

[0204] 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드에 대한 반응 파트너 모이어티의 컨주게이션을 달성하는데 사용하기에 적합한 조건은 문헌[Mahal et al. (1997 May 16) Science 276(5315): 1125-8]에 기재된 것과 유사하다.

[0205] 방법이 세포내에서 수행되는 일부 예에서, 세포는 시험관내 세포, 예를 들어, 시험관내 세포 배양물 내의 세포이고, 예를 들어, 상기 세포는 단일-세포 현탁액 내에서 시험관내 배양되거나 부착 세포로서 시험관내 배양된다.

[0206] **"시험관내"(세포-비함유) 전환 및 변형**

[0207] 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 알데하이드 태그의 시험관내(세포-비함유) 전환은 알데하이드 태그의 설파타제 모티프의 시스템인 또는 세린의 FGly로의 전환에 적합한 조건 하에서 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드와 FGE를 접촉시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드를 엔코딩하는 핵산은 전환된 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 생성을 제공하기에 적합한 FGE의 존재하에서 시험관내 전사/번역 시스템에서 발현될 수 있다.

[0208] 대안적으로, 분리된 전환되지 않은 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드는 적합한 FGE가 결합된 숙주 세포 내에서의 재조합 생성 후 또는 합성 생성에 의해 분리될 수 있다. 분리된 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드는 이후 알데하이드 태그 전환을 제공하는 조건 하에서 적합한 FGE와 접촉된다. 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드는 당 분야에 공지된 방법(예를 들어, 열, pH의 조정, 무질서 유발제(예를 들어, 유레아 등), 유기 용매(예를 들어, 탄화수소: 옥탄, 벤젠, 클로로포름) 등을 이용함)에 의해 언폴딩될 수 있고, 변형된 단백질이 적합한 FGE와 접촉된다. ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드는 이후 적합한 조건 하에서 재폴딩될 수 있다.

[0209] 전환된 알데하이드 태깅되는 변형과 관련하여, 변형은 보통 시험관내에서 수행된다. 전환된 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드는 생성원(예를 들어, 재조합 숙주 세포 생성, 합성 생성)으로부터 분리되고, 알데하이드 태그의 FGly에 대한 약물 또는 다른 모이어티의 컨주게이션을 제공하기에 적합한 조건 하에서 반응 파트너-함유 약물 또는 다른 모이어티와 접촉된다.

[0210] 일부 예에서, 세포-기반 전환 및 세포-비함유 전환의 조합이 수행되어 전환된 알데하이드 태그가 생성된 후, 전환된 알데하이드 태그의 세포-비함유 변형이 수행된다. 일부 구체예에서, 세포-비함유 전환 및 세포-기반 전환의 조합이 수행된다.

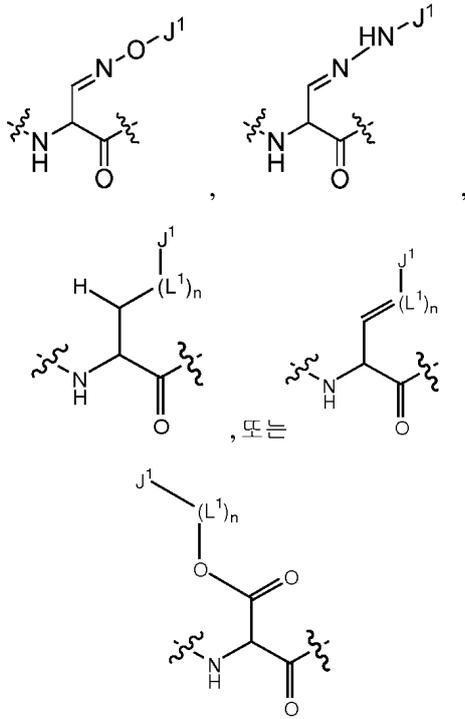
[0211] **면역글로불린 폴리펩타이드의 변형을 위한 모이어티**

[0212] 알데하이드 태깅된 FGly-함유 Ig 폴리펩타이드는 변형에 적용되어 매우 다양한 모이어티의 부착이 제공될 수 있다. 예시적 관심 분자는 약물, 검출가능한 라벨, 소분자, 수용성 중합체, 합성 펩타이드 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0213] 따라서, 본 발명의 개시는 Ig 폴리펩타이드 컨주게이트(본원에서 "Ig 컨주게이트"로도 지칭됨)를 제공하며, 이러한 Ig 컨주게이트는 하기를 포함한다:

[0214] Ig 폴리펩타이드(예를 들어, Ig 중쇄 또는 Ig 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 포함하는 Ig) 및 공유적으로 컨주게이션된 모이어티, 여기서 상기 Ig 폴리펩타이드는 화학식 $X_1(FGly')X_2Z_2X_3Z_3$ 의 변형된 설파타제 모티프를 포함하고:

[0215] 상기 화학식에서, FGly'은 하기 화학식을 갖고:



[0216]

[0217] 상기 화학식에서, J¹은 공유적으로 결합된 모이어티이고;

[0218] 각각의 L¹은 알킬렌, 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 알키닐렌, 알키닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 사이클로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 헤테로아릴렌, 치환된 헤테로아릴렌, 헤테로사이클렌, 치환된 헤테로사이클렌, 아실, 아미도, 아실옥시, 우레타닐렌, 티오에스터, 설포닐, 설포나마이드, 설포닐 에스터, -O-, -S-, -NH-, 및 치환된 아민으로부터 독립적으로 선택된 2가 모이어티이며;

[0219] n은 0 내지 40으로부터 선택된 수이고;

[0220] Z₂는 프롤린 또는 알라닌 잔기이며;

[0221] X₁은 존재하거나 부재하고, 존재 시, 임의의 아미노산이며, 단, 설파타제 모티프가 폴리펩타이드의 N-말단에 존재하는 경우, X₁은 존재하고;

[0222] X₂ 및 X₃는 각각 독립적으로 임의의 아미노산이며;

[0223] Z₃는 지방족 아미노산 또는 염기성 아미노산이고;

[0224] 상기 Ig 컨쥬게이트는 폴딩된 상태인 경우에 용매-접근가능 표면 상에 공유적으로 결합된 모이어티를 제공한다.

[0225] 본 발명의 개시는 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 항체를 제공하며, 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 항체는 "항체 컨쥬게이트"로 지칭된다. 본 발명의 개시의 항체 컨쥬게이트는 1) 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 Ig 경쇄 불변 영역; 2) 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 Ig 중쇄 불변 영역; 및 관심 모이어티에 컨쥬게이션되지 않은 Ig 경쇄 불변 영역; 또는 3) 관심 모이어티에 컨쥬게이션되지 않은 Ig 중쇄 불변 영역; 및 관심 모이어티에 컨쥬게이션된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 본 발명의 항체 컨쥬게이트는 또한 VH 및/또는 VL 도메인을 포함할 수 있다.

[0226] 관심 모이어티는 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 전환된 알데하이드 태그의 FGly 잔기의 알데하이드와의 반응을 위한 반응 파트너의 성분으로 제공된다. 태깅된 Ig 폴리펩타이드 변형의 방법은 통상적인 화학적 방법과 양립되므로, 본 발명의 개시의 방법은 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드의 FGly 잔기에 대한 관심 모이어티의 부착을 달성하기 위해 광범위한 시판되는 시약을 이용할 수 있다. 예를 들어, 다수의 관심 모이어티의 아미노옥시, 하이드라지드, 또는 티오세미카르바지드 유도체는 적합한 반응 파트너이며, 용이하게 이용가능하거나, 표준 화학 방법

을 이용하여 생성될 수 있다.

[0227] 예를 들어, 태깅된 Ig 폴리펩타이드에 폴리(에틸렌 글라이콜)(PEG) 모이어티를 부착시키기 위해, 아미노옥시-PEG는 표준 프로토콜을 이용하여 모노아미노-PEG 및 아미노옥시글라이신으로부터 생성될 수 있다. 아미노옥시-PEG는 이후 전환된(예를 들어, FGIy-변형된) 알데하이드 태깅된 Ig 폴리펩타이드와 반응되어 PEG 모이어티의 부착이 제공될 수 있다. 전환된 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드로의 비오틴 모이어티의 전달은 아미노옥시 비오틴, 비오틴 하이드라지드 또는 2,4 디니트로페닐하이드라진을 이용하여 달성될 수 있다.

[0228] 본 발명의 개시가 제공되는 경우, 당업자는 본원에서 고려된 바와 같은 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드에 대한 컨주게이션을 위한 반응 파트너를 제공하기 위해 다양한 모이어티 중 임의의 모이어티를 용이하게 적합시킬 수 있다. 당업자는 pH 및 입체구조적 간섭(즉, 관심 반응 파트너와의 반응을 위한 알데하이드 태그의 접근성)과 같은 요인이 중요함을 인지할 것이다. 최적 컨주게이션 조건을 제공하기 위해 반응 조건을 변형시키는 것은 충분히 당업자의 기술 범위 내이며, 당 분야에서 통상적인 것이다. 일반적으로, 7 미만의 pH, 약 5.5, 약 6, 약 6.5의 pH에서 컨주게이션 반응을 수행하는 것이 보통 요망되며, 일반적으로 약 5.5가 최적이다. 컨주게이션이 살아 있는 세포 내 또는 상에 존재하는 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드를 이용하여 수행되는 경우, 생리학적으로 양립되는 조건이 선택된다. 예를 들어, 반응이 발생하기에 충분한 시간 동안, 그러나 알데하이드 태그를 갖는 세포에 의해 용인되는 기간 내(예를 들어, 약 30분 내지 1시간)에 pH가 일시적으로 하락될 수 있다. 세포 표면 상에서 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 변형을 수행하기 위한 생리학적인 조건은 세포-표면 아자이드를 갖는 세포의 변형에서 케톤-아자이드 반응에서 사용되는 것과 유사할 수 있다(예를 들어, US 6,570,040 참조).

[0229] 일반적으로, 모이어티 또는 모이어티들은 매우 다양한 기능 또는 특징 중 하나 이상을 제공할 수 있다. 예시적 모이어티는 검출가능한 라벨(예를 들어, 염료 라벨(예를 들어, 발색단, 형광단), 생물리학 프로브(스핀 라벨, 핵 자기 공명(NMR) 프로브), 피르스터 공명 에너지 전달(Foerster Resonance Energy Transfer, FRET)-타입 라벨(예를 들어, 형광단/켄처(quencher) 쌍의 적어도 하나의 일원을 포함하는 FRET 쌍의 적어도 하나의 일원), 생물발광 공명 에너지 전달(BRET)-타입 라벨(예를 들어, BRET 쌍 중 적어도 하나의 일원), 번역검출가능 태그(예를 들어, FLAG, His(6) 등), 국소 태그(예를 들어, 조직 또는 분자 세포 수준에서의 태깅된 폴리펩타이드의 회합(예를 들어, 한 조직 유형, 또는 특정 세포막과의 회합)을 확인하기 위함) 등); 광-활성화 동역학 모이어티(예를 들어, 아조벤젠 매개 포어 폐쇄, 아조벤젠 매개 구조 변화, 포토디케이징(photodecaging) 인지 모티프); 수용성 중합체(예를 들어, 폐길화); 정제 태그(예를 들어, 친화성 크로마토그래피에 의한 분리 촉진(예를 들어, FLAG 에피토프, 예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 222)의 부착); 막 국소화 도메인(예를 들어, 지질 또는 글라이코 포스파티딜이노시톨(GPI)-타입 앵커); 고정 태그(예를 들어, 선택적 부착을 포함하는 표면으로의 폴리펩타이드의 부착을 촉진함); 약물(예를 들어, 항체의 약물의 부착을 통해 약물 표적화를 촉진함); 표적화된 전달 모이어티(예를 들어, 표적 수용체(예를 들어, 바이러스 부착, 리소솜 상에 존재하는 표적화 단백질의 부착 등을 촉진함)로의 결합을 위한 리간드) 등을 포함한다.

[0230] 특이적인 비제한적 실시예가 하기에 제공된다.

[0231] **검출가능한 라벨**

[0232] 본 발명의 개시의 조성물 및 방법은 알데하이드 태깅된 Ig에 검출가능한 라벨을 전달하는데 사용될 수 있으며, 예를 들어, 여기서 J^1 은 검출가능한 라벨이다. 예시적인 검출가능한 라벨은 형광 분자(예를 들어, 자가형광 분자, 시약과 접촉시 형광을 발하는 분자 등), 방사성 라벨(예를 들어, ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{212}Bi , ^{90}Y , ^{186}Re 등); 비오틴(예를 들어, 비오틴 및 아비딘의 반응을 통해 검출됨); 형광 태그; 조영 시약 등을 포함하나, 이에 제한되는 않는다. 검출가능한 라벨은 또한 항체 결합, 예를 들어, 검출가능하게 라벨링된 항체의 결합 또는 샌드위치-타입 검정을 통한 결합된 항체의 검출에 의해 검출될 수 있는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0233] **지지체에 대한 표적 분자의 부착**

[0234] 본 발명의 방법은 고체 하층(예를 들어, 검정을 촉진시키기 위함)에 대한 면역글로불린의 부착을 촉진하기 위한 모이어티, 또는 용이한 분리를 촉진하기 위한 모이어티(예를 들어, 자기 비드에 결합된 항체에 의해 인지되는 합텐)에 대한 알데하이드 태깅된 면역글로불린의 컨주게이션을 제공할 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 방법은 소정의 배향으로 어레이(예를 들어, 칩)에 대한 단백질의 부착을 제공하는데 사용된다. 예를 들어, 선택된 부위(예를 들어, N-말단 또는 N-말단 근처)에 알데하이드 태그를 갖는 폴리펩타이드가 생성될 수 있고, 전환된 알데하이드 태그에 모이어티를 전달하기 위해 본 발명의 방법 및 조성물이 사용된다. 이후, 모이어티는 지지체(예를 들어, 고체 또는 반고체 지지체, 특히 고-처리량 검정에서 마이크로칩으로 사용하기에 적합한 지지체)에

폴리펩타이드를 고정시키기 위한 부착 부위로 사용될 수 있다.

[0235] **표적 부위로의 전달을 위한 분자의 부착**

[0236] 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드에 대한 반응 파트너는 약리학적 활성을 제공할 수 있거나, 다른 분자의 전달을 위한 표적으로 작용할 수 있는, 세포로의 전달을 위한 소분자 약물, 독소, 또는 다른 분자를 포함할 수 있다.

[0237] 또한, 결합 파트너(예를 들어, 리간드, 수용체의 리간드-결합 부분, 리간드의 수용체-결합 부분 등)의 쌍 중 하나를 포함하는 반응 파트너의 사용이 고려된다. 예를 들어, 반응 파트너는 바이러스 수용체로 작용하고, 바이러스 외피 단백질 또는 바이러스 캡시드 단백질과의 결합시 변형된 알데하이드 태깅된 단백질이 발현되는 세포 표면에 대한 바이러스의 부착을 촉진하는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 대안적으로, 반응 파트너는 변형된 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드를 발현하는 숙주 세포의 검출 및/또는 분리를 촉진하는 항체(예를 들어, 모노클로날 항체)에 의해 특이적으로 결합되는 항원을 포함한다.

[0238] **수용성 중합체**

[0239] 일부 경우에, Ig 컨쥬게이트는 공유적으로 연결된 수용성 중합체를 포함하며, 예를 들어, 여기서 J¹은 수용성 중합체이다. 특정 관심 모이어티가 수용성 중합체이다. "수용성 중합체"는 물에서 가용성이고, 일반적으로 실질적으로 비-면역원성이며, 일반적으로 약 1,000 달톤을 초과하는 원자 분자량을 갖는 중합체를 나타낸다. 본원에 기재된 방법 및 조성물은 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드에 하나 이상의 수용성 중합체를 부착시키는데 사용될 수 있다. 폴리펩타이드, 특히 약학적으로 활성(치료적) 폴리펩타이드의 수용성 중합체(예를 들어, PEG)의 부착이 요망될 수 있는데, 이는 이러한 변형이 증가된 단백질분해 안정성 및/또는 감소된 신장 청소의 결과로서 혈청 반감기를 증가시킴으로써 치료 지수를 증가시킬 수 있기 때문이다. 추가로, 하나 이상의 중합체의 부착(예를 들어, 폐길화)은 단백질 제약의 면역원성을 감소시킬 수 있다.

[0240] 일부 구체예에서, 수용성 중합체는 약 10,000 Da 초과, 약 20,000 내지 500,000 Da 초과, 약 40,000 Da 내지 300,000 Da 초과, 약 50,000 Da 내지 70,000 Da 초과, 일반적으로 약 60,000 Da 초과, 약 20 kDa 내지 약 25 kDa, 약 25 kDa 내지 약 30 kDa, 약 30 kDa 내지 약 50 kDa, 또는 약 50 kDa 내지 약 100 kDa의 유효 유체역학 분자량을 갖는다. "유효 유체역학 분자량"은 수성-기반 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정되는 중합체 사슬의 유효 수-용매화된 크기를 의도한다. 수용성 중합체가 폴리알킬렌 옥사이드 반복 단위, 예를 들어, 에틸렌 옥사이드 반복 단위를 갖는 중합체 사슬을 함유하는 경우, 각각의 사슬은 약 200 Da 내지 약 80,000 Da, 또는 약 1,500 Da 내지 약 42,000 Da의 원자 분자량을 가질 수 있고, 2,000 내지 약 20,000 Da이 특히 관심이 있다. 특별히 언급되지 않는 한, 분자량은 원자 분자량을 나타내는 것을 의도한다. 선형, 분지형, 및 말단 하전된 수용성 중합체(예를 들어, PEG)가 특히 관심이 있다.

[0241] 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드로 부착되는 모이어티로서 유용한 중합체는 광범위한 분자량, 및 중합체 서브유닛을 가질 수 있다. 이들 서브유닛은 생물학적 중합체, 합성 중합체, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 이러한 수용성 중합체의 예는 텍스트란 및 텍스트란 유도체, 예를 들어, 텍스트란 설페이트, P-아미노 교차 결합 텍스트린, 및 카르복시메틸 텍스트린, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체, 예를 들어 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스, 전분 및 텍스트린, 및 전분의 유도체 및 하이드로일락테스(hydroylactes), 폴리알킬리엔(polyalkylene) 글라이콜 및 이의 유도체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜, 메톡시폴리에틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜 동중중합체, 폴리프로필렌 글라이콜 동중중합체, 에틸렌 글라이콜과 프로필렌 글라이콜의 공중합체를 포함하며, 상기 동중중합체 및 공중합체는 한 말단에서 알킬기, 헤파린 및 헤파린의 단편, 폴리비닐 알콜 및 폴리비닐 에틸 에터, 폴리비닐피롤리돈, 아스파르트아마이드, 및 폴리옥시에틸화 폴리올, 텍스트란 및 텍스트란 유도체, 텍스트린 및 텍스트린 유도체로 치환되거나 비치환된다. 특별히 언급되는 수용성 중합체의 다양한 유도체가 또한 고려되는 것이 인지될 것이다.

[0242] 상기 기재된 것과 같은 수용성 중합체, 특히 폴리알킬렌 옥사이드 기반 중합체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글라이콜 "PEG"가 널리 공지되어 있다(예를 들어, "Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications", J. M. Harris, Ed., Plenum Press, New York, N.Y. (1992); 및 "Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications", J. M. Harris and S. Zalipsky, Eds., ACS (1997); 및 International Patent Applications: WO 90/13540, WO 92/00748, WO 92/16555, WO 94/04193, WO 94/14758, WO 94/17039, WO 94/18247, WO 94/28937, WO 95/11924, WO 96/00080, WO 96/23794, WO 98/07713, WO 98/41562, WO 98/48837, WO 99/30727, WO 99/32134, WO 99/33483, WO 99/53951, WO 01/26692, WO 95/13312, WO

96/21469, WO 97/03106, WO 99/45964, 및 미국 특허 제4,179,337; 5,075,046; 5,089,261; 5,100,992; 5,134,192; 5,166,309; 5,171,264; 5,213,891; 5,219,564; 5,275,838; 5,281,698; 5,298,643; 5,312,808; 5,321,095; 5,324,844; 5,349,001; 5,352,756; 5,405,877; 5,455,027; 5,446,090; 5,470,829; 5,478,805; 5,567,422; 5,605,976; 5,612,460; 5,614,549; 5,618,528; 5,672,662; 5,637,749; 5,643,575; 5,650,388; 5,681,567; 5,686,110; 5,730,990; 5,739,208; 5,756,593; 5,808,096; 5,824,778; 5,824,784; 5,840,900; 5,874,500; 5,880,131; 5,900,461; 5,902,588; 5,919,442; 5,919,455; 5,932,462; 5,965,119; 5,965,566; 5,985,263; 5,990,237; 6,011,042; 6,013,283; 6,077,939; 6,113,906; 6,127,355; 6,177,087; 6,180,095; 6,194,580; 6,214,966 참조).

[0243] 예시적 관심 중합체는 화학식 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 의 에틸렌 옥사이드 반복 단위를 포함하는 폴리아마이드 알킬렌 옥사이드 및 폴리알킬렌 옥사이드를 포함하는 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리아마이드 알킬렌 옥사이드, 또는 이들의 유도체를 함유하는 중합체를 포함한다. 추가의 예시적 관심 중합체는 화학식 $-[C(O)-X-C(O)-NH-Y-NH]_n-$ 또는 $-[NH-Y-NH-C(O)-X-C(O)]_n-$ 의 약 1,000 달톤을 초과하는 분자량을 갖는 폴리아마이드를 포함하며, 상기 식에서, X 및 Y는 동일하거나 상이할 수 있고 분지형이거나 선형일 수 있는 2가 라디칼이고, n은 2-100, 일반적으로 2 내지 50의 별개의 정수이고, X 및 Y 중 하나 또는 둘 모두는 선형이거나 분지형일 수 있는 생체적합성의 실질적으로 비-항원성인 수용성 반복 단위를 포함한다. 추가의 예시적 수용성 반복 단위는 화학식 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-O)-$ 의 에틸렌 옥사이드를 포함한다. 상기 수용성 반복 단위의 수는 유의하게 다양할 수 있고, 상기 단위의 일반적인 수는 2 내지 500, 2 내지 400, 2 내지 300, 2 내지 200, 2 내지 100, 가장 일반적으로 2 내지 50이다. 예시적인 구체예는 X 및 Y 중 하나 또는 둘 모두가 $-((CH_2)_{n1}-(CH_2-CH_2-O)_{n2}-(CH_2)-$ 또는 $-((CH_2)_{n1}-(O-CH_2-CH_2)_{n2}-(CH_2)_{n1}-)$ 으로부터 선택되고, 상기 식에서, n1은 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 가장 일반적으로 1 내지 3이고, n2는 2 내지 50, 2 내지 25, 2 내지 15, 2 내지 10, 2 내지 8, 가장 일반적으로 2 내지 5인 것이다. 추가의 예시적 구체예는 X는 $-(CH_2-CH_2)-$ 이고, Y는 $-(CH_2-(CH_2-CH_2-O)_3-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 또는 $-(CH_2-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-CH_2)-$ 인 것이다.

[0244] 중합체는 하나 이상의 스페이서 또는 링커를 포함할 수 있다. 예시적 스페이서 또는 링커는, 예를 들어, 18개 이하의 탄소 원자 또는 심지어 추가 중합체 사슬을 함유할 수 있는, 수용성 중합체에서 사용되는 하나 이상의 반복 단위, 디아미노 및/또는 이산 단위, 자연 또는 비자연 아미노산 또는 이들의 유도체를 포함하는 선형 또는 분지형 모이어티뿐만 아니라 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 알콕시 등을 포함하는 지방족 모이어티를 포함한다.

[0245] 중합체 모이어티, 또는 존재시 중합체 모이어티의 스페이서 또는 링커 중 하나 이상은 생체안정적이거나 생체분해성인 중합체 사슬 또는 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 반복 결합을 갖는 중합체는 결합 불안정성에 따라 생리학적 조건 하에서 다양한 정도의 안정성을 갖는다. 상기 결합을 갖는 중합체는 저분자량 유사체의 공지된 가수분해 속도를 기초로 하여 생리학적 조건 하에서 이들의 상대 가수분해 속도에 의해, 예를 들어, 폴리우레탄 $(-NH-C(O)-O-)$ > 폴리옥소에스터 $(-O-C((OR)(R'))-O-)$ > 폴리아마이드 $(-C(O)-NH-)$ 와 같이 덜 안정적인 것으로부터 더 안정적인 것으로 분류될 수 있다. 유사하게, 표적 분자에 수용성 중합체를 부착시키는 결합 시스템은 카보네이트 $(-O-C(O)-O-)$ > 에스터 $(-C(O)-O-)$ > 우레탄 $(-NH-C(O)-O-)$ > 옥소에스터 $(-O-C((OR)(R'))-O-)$ > 아마이드 $(-C(O)-NH-)$ 와 같이 덜 안정적인 것으로부터 더 안정적인 것과 같이 생체안정적이거나 생체분해성일 수 있다. 일반적으로, 설페이트기의 불안정성에 따라 설페이트화 다당류의 사용을 피하는 것이 요망될 수 있다. 또한, 폴리카보네이트 및 폴리에스터를 사용하는 것이 덜 요망될 수 있다. 이들 결합은 예시로 제공되며, 중합체 사슬에서 사용가능한 결합의 유형 또는 본원에 개시된 변형된 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드에서 유용한 수용성 중합체의 결합 시스템을 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0246] **합성 펩타이드**

[0247] 일부 경우에, Ig 컨주게이트는 공유적으로 결합된 펩타이드를 포함하며, 예를 들어, 여기서 J¹은 펩타이드이다. 적합한 펩타이드는 세포독성 펩타이드; 혈관형성 펩타이드; 항-혈관형성 펩타이드; B 세포를 활성화시키는 펩타이드; T 세포를 활성화시키는 펩타이드; 항-바이러스 펩타이드; 바이러스 용해를 억제하는 펩타이드; 하나 이상의 림프구 집단의 생성을 증가시키는 펩타이드; 항-미생물 펩타이드; 성장인자; 성장 호르몬-방출 인자; 혈관작용 펩타이드; 항-염증 펩타이드; 글루코스 대사를 조절하는 펩타이드; 항-혈전 펩타이드; 항-통각수용기 펩타이드; 혈관확장제 펩타이드; 혈소판 응집 억제제; 진통제 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0248] J¹이 펩타이드인 경우, 상기 펩타이드는 전환된 FGly-함유 Ig 폴리펩타이드와 반응성인 기를 포함하도록 화학적으로 합성될 수 있다. 적합한 합성 펩타이드는 약 5개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산, 또는 100개 초과 의 아미노산의 길이를 갖고, 예를 들어, 적합한 펩타이드는 약 5개의 아미노산(aa) 내지 약 10개의 aa, 약 10개의 aa 내지 약 15개의 aa, 약 15개의 aa 내지 약 20개의 aa, 약 20개의 aa 내지 약 25개의 aa, 약 25개의 aa 내지 약 30개의 aa, 약 30개의 aa 내지 약 40개의 aa, 약 40개의 aa 내지 약 50개의 aa, 약 50개의 aa 내지 약 60개의 aa, 약 60개의 aa 내지 약 70개의 aa, 약 70개의 aa 내지 약 80개의 aa, 약 80개의 aa 내지 약 90개의 aa, 또는 약 90개의 aa 내지 약 100개의 aa의 길이를 갖는다.
- [0249] 펩타이드는 α-친핵체-함유 모이어티(예를 들어, 아미노옥시 또는 하이드라지드 모이어티)를 함유하도록 변형될 수 있고, 예를 들어, FGly-함유 Ig 폴리펩타이드와 반응되어, 알데하이드-태깅된 Ig 폴리펩타이드 및 펩타이드가 하이드라존 또는 옥심 결합에 의해 각각 연결된 컨쥬게이트가 생성될 수 있다. 전환된 알데하이드 태그와 반응성인 반응기를 포함하는 합성 펩타이드와 같이 펩타이드를 합성하는 예시적 방법이 상기 기재되어 있다.
- [0250] 적합한 펩타이드는 hLF-11(락토페린의 11개 아미노산의 N-말단 단편), 항-미생물 펩타이드; 그라눌리신(granulysin), 항-미생물 펩타이드; 플렉타신(Plectasin)(NZ2114; SAR 215500), 항-미생물 펩타이드; 바이러스 융합 억제제, 예를 들어, 푸제온(Fuzeon)(엔푸비르타이드(enfuvirtide)), TRI-1249(T-1249; 예를 들어, Matos et al. (2010) *PLoS One* 5:e9830 참조), TRI-2635(T-2635; 예를 들어, Eggink et al. (2009) *J. Biol. Chem.* 284:26941), T651, 및 TRI-1144; C5a 수용체 억제제, 예를 들어, PMX-53, JPE-1375, 및 JSM-7717; POT-4, 인간 보체 인자 C3 억제제; 판크레아테(Pancreate)(INGAP 유도체 서열, HIP-인간 프로아일릿(proislet) 단백질); 소마토스타틴; 소마토스타틴 유사체, 예를 들어, DEBIO 8609(산바르(Sanvar)), 옥트레오타이드(octreotide), 옥트레오타이드(C2L), 옥트레오타이드 QLT, 옥트레오타이드 LAR, 산도스타틴(Sandostatine) LAR, 소마툴린(Somatuline)(란레오타이드(lanreotide)), 예를 들어, Deghenghi et al. (2001) *Endocrine* 14:29 참조; TH9507(테사모렐린(Tesamorelin), 성장 호르몬-방출 인자); POL7080(프로테그린(heparin) 유사체, 항미생물 펩타이드); 릴락신(relaxin); 코르티코트로핀 방출 인자 효능제, 예를 들어, 유로텐신(urotensin), 소바진(sauvagine) 등; 열 충격 단백질 유도체, 예를 들어, DiaPep277; 인간 면역결핍 바이러스 진입 억제제; 열 충격 단백질-20 모방체(mimic), 예를 들어, AZX100; 트롬빈 수용체 활성화 펩타이드, 예를 들어, TP508(크리살린(Chrysalin)); 유로코르틴(urocortin) 2 모방체(예를 들어, CRF2 효능제), 예를 들어, 유로코르틴-2; 면역 활성화제, 예를 들어, 자다신(Zadaxin)(티말파신(thymalfasin); 티모신(thymosin)-α1), 예를 들어, Sjogren (2004) *J. Gastroenterol. Hepatol.* 19:S69 참조; C형 간염 바이러스(HCV) 진입 억제제 E2 펩타이드, 예를 들어, HCV3; 심방 나트륨배설 펩타이드, 예를 들어, HANP(Sun 4936; 카르페리타이드(carperitide)); 아넥신 펩타이드; 디펜신(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, hBD2-4; 디펜신(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, hBD-3; 디펜신(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, PMX-30063; 히스타틴(histatin)(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, 히스타틴-3, 히스타틴-5, 히스타틴-6, 및 히스타틴-9; 히스타틴(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, PAC-113; 인돌리시딘(indolicidin)(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, MX-594AN(옵니가닌(Omniganin); CLS001); 인돌리시딘(항미생물 펩타이드), 예를 들어, 옵니가드(Omnigard)(MBI-226; CPI-226); 항-미생물 펩타이드, 예를 들어, 곤충 세크로핀(cecropin); 항-미생물 펩타이드, 예를 들어, 락토페린(탈락토페린(talactoferrin)); LL-37/카텔리시딘(cathelicidin) 유도체(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, P60.4(OP-145); 마가이닌(magainin)(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, 펙시가난(Pexiganan)(MSI-78; 수포넥스(Suponex)); 프로테그린(heparin)(항-미생물 펩타이드), 예를 들어, IB-367(이세가난(Isegaran)); 아간(agan) 펩타이드; 베타-나트륨배설 펩타이드, 예를 들어, 나트레코르(Natreacor), 또는 노라탁(Noratak)(네시리타이드(Nesiritide)), 또는 울라리타이드(ularitide); 바이발라루딘(bivalarudin)(안지오맥스(Angiomax)), 트롬빈 억제제; C 펩타이드 유도체; 칼시토닌(calcitonin), 예를 들어, 미아칼신(Miacalcin)(포르티칼(Fortical)); 엔케팔린 유도체; 적혈구생성-자극 펩타이드, 예를 들어, 헤마타이드(Hematide); 틱세 이음 조정자, 예를 들어, 다네킵타이드(Danegaptide)(ZP1609); 가스트린-방출 펩타이드; 그렐린(ghrelin); 글루카곤-유사 펩타이드; 글루카곤-유사 펩타이드-2 유사체, 예를 들어, ZP1846 또는 ZP1848; 글루코사미닐 무라밀 디펩타이드, 예를 들어, GMDP; 당펩타이드 항생제, 예를 들어, 오리타반신(Oritavancin); 테이코플라닌(teicoplanin) 유도체, 예를 들어, 달바마신(Dalbavancin); 생식샘자극호르몬 방출 호르몬(GnRH), 예를 들어, 졸라덱스(Zoladex)(루폰(Lupon)) 또는 트립토텐린(Triptorelin); 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제 덱시펩타이드(depsipeptide), 예를 들어, PM02734(이르발렉(Irvallec)); 인테그린, 예를 들어, 엠티피바타이드(eptifibatide); 인슐린 유사체, 예를 들어, 휴물로그(Humulog); 카할라리드 덱시펩타이드(kahalalide depsipeptide), 예를 들어, PM02734; 칼리크레인(kallikrein) 억제제, 예를 들어, 칼비터(Kalbitor)(에칼란타이드(ecallantide)); 항생제, 예를 들어, 텔라반신(Telavancin); 지질펩타이드, 예를 들어,

들어, 큐비신(Cubicin) 또는 MX-2401; 황체형성 호르몬 분비 호르몬(LHRH), 예를 들어, 고세렐린(goserelin); LHRH 합성 데카펩타이드 효능제 유사체, 예를 들어, 트레이스타(Treistar)(트립토텐린(triptorelin) 파모에이트); LHRH, 예를 들어, 엘리가드(Eligard); M2 단백질 채널 펩타이드 억제제; 메트렐렙틴(metreleptin); 멜라노코르틴 수용체 효능제 펩타이드, 예를 들어, 브레말라노타이드(bremalanotide)/PT-141; 멜라노코르틴(melanocortin); 무라밀 트라이펩타이드, 예를 들어, 메팍(Mepact)(미파무르타이드(mifamurtide)); 미엘린 염기성 단백질 펩타이드, 예를 들어, MBP 8298(디루코타이드(dirucotide)); N-타입 전압-작동 칼슘 채널 차단제, 예를 들어, 지코노타이드(Ziconotide)(프리아트(Prialt)); 부갑상샘 호르몬 펩타이드; 부갑상샘 유사체, 예를 들어, 768974; 펩타이드 호르몬 유사체, 예를 들어, UGP281; 프로스타글란딘(prostaglandin) F2- α 수용체 억제제, 예를 들어, PDC31; 프로테아제 억제제, 예를 들어, PPL-100; 수르팍신(surfaxin); 트로모브스폰딘-1(thrombospondin-1)(TSP-1) 모방체, 예를 들어, CVX-045 또는 ABT 510; 혈관작용성 장 펩타이드; 바소프레신; Y2R 효능제 펩타이드, 예를 들어, RG7089; 오바인펩타이드(obineptide); 및 TM30339를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0251] **알데하이드-태깅된 면역글로블린 폴리펩타이드에 대한 컨주게이션을 위한 약물**

[0252] 다수의 약물 중 임의의 약물이 ald-태깅된-Ig 폴리펩타이드에 대한 컨주게이트를 위한 반응 파트너로서 사용하기에 적합하거나, ald-태깅된-Ig 폴리펩타이드에 대한 컨주게이트를 위한 반응 파트너로서 사용하기에 적합하도록 변형될 수 있다. 예시적 약물은 소분자 약물 및 펩타이드 약물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 개시는 약물-항체 컨주게이트를 제공한다.

[0253] 본원에서 사용되는 "소분자 약물"은 관심 약학적 활성을 나타내고, 일반적으로 약 800 Da 이하, 또는 2000 Da 이하의 분자량을 갖지만, 5 kDa까지의 분자를 포함할 수 있고, 약 10 kDa까지 클 수 있는 화합물, 예를 들어, 유기 화합물을 나타낸다. 작은 무기 분자는 탄소 원자를 함유하지 않는 분자를 나타내는 반면, 작은 유기 분자는 적어도 하나의 탄소 원자를 함유하는 화합물을 나타낸다.

[0254] 본원에서 사용되는 "펩타이드 약물"은 아미노산 함유 중합체 화합물을 나타내며, 이는 자연 발생 및 비-자연 발생 펩타이드, 올리고펩타이드, 고리형 펩타이드, 폴리펩타이드, 및 단백질뿐만 아니라 펩타이드 모방체(mimetic)를 포함하는 것을 의미한다. 펩타이드 약물은 화학적 합성에 의해 수득될 수 있거나, 유전학적으로 엔코딩되는 공급원(예를 들어, 재조합 공급원)으로부터 생성될 수 있다. 펩타이드 약물은 분자량 범위일 수 있고, 200 Da 내지 10 kDa이거나 이를 초과하는 분자량일 수 있다.

[0255] 일부 경우에, 약물은 암 화학요법제이다. 예를 들어, 항체가 종양 세포에 대한 특이성을 갖는 경우, 항체는 알데하이드 태그를 포함하도록 본원에 기재된 바와 같이 변형될 수 있고, 이후에 FGly-변형된 항체로 전환될 수 있고, 이후 암 화학요법제로 컨주게이션될 수 있다. 암 화학요법제는 암세포의 증식을 감소시키고, 세포독성제 및 세포증식억제제를 포함하는 비-펩타이드(즉, 비-단백질성) 화합물을 포함한다. 화학요법제의 비제한적 예는 알킬화제, 나이트로소유레아, 항대사물질, 항종양 항생제, 식물(빈카) 알칼로이드, 및 스테로이드 호르몬을 포함한다. 펩타이드 화합물이 또한 이용될 수 있다.

[0256] 적합한 암 화학요법제는 돌라스타틴(dolastatin) 및 그의 활성 유사체 및 유도체, 및 아우리스타틴(auristatin) 및 그의 활성 유사체 및 유도체를 포함한다. 예를 들어, WO 96/33212호, WO 96/14856호, 및 USPN 6,323,315호를 참조하라. 예를 들어, 돌라스타틴 10 또는 아우리스타틴 PE는 본 발명의 개시의 항체-약물 컨주게이트에 포함될 수 있다. 적합한 암 화학요법제는 또한 마이탄시노이드(maytansinoid) 및 그의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, EP 1391213; 및 Liu et al (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623 참조); 및 듀오카르마이신(duocarmycin) 및 그의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, 합성 유사체, KW-2189 및 CB 1-TM1을 포함함)를 포함한다.

[0257] 세포 증식을 감소시키는 작용을 하는 작용제는 당 분야에 공지되어 있고 널리 사용된다. 상기 작용제는 알킬화제, 예를 들어, 질소 머스타드, 나이트로소유레아, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 및 트리아젠, 비제한적인 예로, 메클로르에타민, 사이클로포스파미드(사이톡산(상표명))(CytosanTM), 멜팔란(melphalan)(L-사르콜리신(L-sarcosylsin)), 카르무스틴(carmustine)(BCNU), 로무스틴(lomustine)(CCNU), 세무스틴(semustine)(메틸-CCNU), 스트렙토조신(streptozocin), 클로로조토신(chlorozotocin), 우라실 머스타드(uracil mustard), 클로르메틴(chlormethine), 이포스파미드(ifosfamide), 클로람부실(chlorambucil), 피포브로만(pipobroman), 트리아에틸렌멜라민, 트리아에틸렌티오포스포라민, 부숴판(busulfan), 다카르바진(dacarbazine), 및 테모졸로미드(temozolomide)를 포함한다.

- [0258] 항대사물질 작용제는 폴산 유사체, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체, 및 아데노신 데아미나제 억제제, 비제한적인 예로, 사이타라빈(cytarabine)(CYTOSAR-U), 사이토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside), 플루오로우라실(5-FU), 플록스우리딘(floxuridine)(FudR), 6-티오구아닌, 6-머캅토피린(6-MP), 펜토스타틴(pentostatin), 5-플루오로우라실(5-FU), 메토티렉세이트, 10-프로파길-5,8-디데아자폴레이트 (PDDF, CB3717), 5,8-디데아자테트라하이드로폴산(DDATHF), 류코보린(leucovorin), 플루다라빈 포스페이트(fludarabine phosphate), 펜토스타틴(pentostatine), 및 겐시타빈(gemcitabine)을 포함한다.
- [0259] 적합한 자연 생성물 및 이의 유도체(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인, 및 에피포도필로톡신)는 Ara-C, 파클리탁셀(paclitaxel)(탁솔(등록상표)(Taxol®)), 도세탁셀(docetaxel)(탁소테레(등록상표)(Taxotere®)), 데옥시코포르마이신(deoxycoformycin), 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 아자티오프린(azathioprine); 브레퀴나르(brequinar); 알칼로이드, 예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈(vinorelbine), 빈데신(vindesine) 등; 포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide) 등; 항생제, 예를 들어, 안트라사이클린(anthracycline), 다우노루비신 하이드로클로라이드(daunorubicin hydrochloride)(다우노마이신(daunomycin), 루비도마이신(rubidomycin), 세루비딘(cerubidine)), 이다루비신(idarubicin), 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin) 및 모르폴리노 유도체 등; 폐녹시존 비스사이클로헵타이드(phenoxizone biscyclopeptide), 예를 들어, 닥티노마이신(dactinomycin); 염기성 당헵타이드, 예를 들어, 블레오마이신(bleomycin); 안트라퀴논 글라이코시드, 예를 들어, 플리카마이신(plicamycin)(미트라마이신(mithramycin)); 안트라센디온(anthracenedione), 예를 들어, 미톡산트론(mitoxantrone); 아지리노피롤로 인돌리온, 예를 들어, 미토마이신(mitomycin); 매크로사이클릭 면역억제제(macrocyclic immunosuppressant), 예를 들어, 사이클로스포린(cyclosporine), FK-506(타크롤리무스(tacrolimus), 프로그래프(prograf)), 라파마이신(rapamycin) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0260] 다른 항증식 세포독성제는 나벨벤(avelbene), CPT-11, 아나스트라졸(anastrozole), 레트라졸(letrozole), 카페시타빈(capecitabine), 렐록사핀(reloxafine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포사미드(ifosamide), 및 드롤록사핀(droloxafine)이다.
- [0261] 항증식 활성을 갖는 미세관에 영향을 주는 작용제가 또한 사용에 적합하며, 이는 알로콜히친(allocolchicine)(NSC 406042), 할리콘드린 B(Halichondrin B)(NSC 609395), 콜히친(NSC 757), 콜히친 유도체(예를 들어, NSC 33410), 돌스타틴 10(dolstatin 10)(NSC 376128), 마이탄신(maytansine)(NSC 153858), 리족신(rhizoxin)(NSC 332598), 파클리탁셀(paclitaxel)(탁솔(등록상표)(Taxol®)), 탁솔(등록상표) 유도체, 도세탁셀(docetaxel)(탁소테레(등록상표)(Taxotere®)), 티오클히친(thiocolchicine)(NSC 361792), 트라이틸 시스테린(trityl cysterin), 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 자연 및 합성 에포틸론(epothilone), 비제한적인 예로, 에오프틸론 A(eopthilone A), 에오프틸론 B(eopthilone B), 디스코더몰리드(discodermolide); 에스트라무스틴(estramustine), 노코다졸(nocodazole) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0262] 사용에 적합한 호르몬 조정제 및 스테로이드(합성 유사체를 포함함)는 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니손(prednisone), 텍사메타손(dexamethasone) 등; 에스트로겐 및 프레게스틴(pregestin), 예를 들어, 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 에스트라디올(estradiol), 클로미펜(clomiphene), 타목시펜(tamoxifen) 등; 및 부신피질 억제제, 예를 들어, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide); 17 α -에티닐에스트라디올; 디에틸stil베스트롤(diethylstilbestrol), 테스토스테론, 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 테스토락톤(testolactone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트라이암시놀론(triamcinolone), 클로로트라이아니센(chlorotrianisene), 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴(estramustine), 메드록시프로게스테론 아세테이트, 류프롤리드(leuprolide), 플루타미드(Flutamid)(드로게닐(Drogenil)), 토레미펜(Toremifene)(파레스톤(Fareston)) 및 졸라텍스(등록상표)(Zoladex®)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 에스트로겐은 증식 및 분화를 자극하고, 따라서, 에스트로겐 수용체에 결합하는 화합물은 이러한 활성을 차단하는데 사용된다. 코르티코스테로이드는 T 세포 증식을 억제할 수 있다.
- [0263] 다른 적합한 화학요법제는 금속 복합체, 예를 들어, 시스플라틴(cisplatin)(cis-DDP), 카르보플라틴(carboplatin) 등; 유레아, 예를 들어, 하이드록시유레아; 및 하이드라진, 예를 들어, N-메틸하이드라진; 에피도필로톡신(epidophyllotoxin); 국소이성화효소 억제제; 프로카르바진(procarbazine); 미톡산트론(mitoxantrone); 류코보린(leucovorin); 테가푸르(tegafur) 등을 포함한다. 다른 관심 항-증식제는 면역억제제, 예를 들어, 미코페놀산, 탈리도미드(thalidomide), 데스옥시페르구알린(desoxyspergualin), 아자스포

린(azasporine), 레플루노미드(leflunomide), 미조리빈(mizoribine), 아자스피란(azaspirane)(SKF 105685); 이레사(등록상표)(Iressa®)(ZD 1839, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리닐)프로폭시)퀴나졸린) 등을 포함한다.

[0264] 타산은 사용하기에 적합하다. "타산"은 파클리탁셀뿐만 아니라 임의의 활성 타산 유도체 또는 프로드러그를 포함한다. "파클리탁셀"(유사체, 제형, 및 유도체, 예를 들어, 도세탁셀, 탁솔(상표명), 탁소테레(상표명)(도세탁셀의 제형), 파클리탁셀의 10-데스아세틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'-N-데스벤조일-3'-N-t-부톡시카르보닐 유사체를 포함하는 것으로 본원에서 이해되어야 함)은 당업자에게 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있거나 (또한, WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; 미국 특허 제 5,294,637호; 제5,283,253호; 제5,279,949호; 제5,274,137호; 제5,202,448호; 제5,200,534호; 제5,229,529호; 및 EP 590,267 참조), 예를 들어, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (탁수스 브레비폴리아(*Taxus brevifolia*)로부터의 T7402; 또는 탁수스 야나넨시스(*Taxus yannanensis*)로부터의 T-1912)을 포함하는 다양한 시판원으로부터 구입될 수 있다.

[0265] 파클리탁셀은 파클리탁셀의 일반적인 화학적으로 이용가능한 형태의 파클리탁셀 뿐만 아니라 유사체 및 유도체 (예를 들어, 상기 언급된 바와 같은 탁소테레(상표명) 도세탁셀) 및 파클리탁셀 컨주게이트(예를 들어, 파클리탁셀-PEG, 파클리탁셀-덱스트란, 또는 파클리탁셀-자일로오스)를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0266] 친수성 유도체 및 소수성 유도체 둘 모두를 포함하는 다양한 공지된 유도체가 용어 "타산"에 또한 포함된다. 타산 유도체는 국제 특허 출원 번호 WO 99/18113호에 기재된 갈락토스 및 만노스 유도체; WO 99/14209호에 기재된 피페라지노 및 다른 유도체; WO 99/09021호, WO 98/22451호, 및 미국 특허 번호 5,869,680호에 기재된 타산 유도체; WO 98/28288호에 기재된 6-티오 유도체; 미국 특허 번호 5,821,263호에 기재된 설렌아마이드 유도체; 및 미국 특허 번호 5,415,869호에 기재된 탁솔 유도체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이는 WO 98/58927호; WO 98/13059호; 및 미국 특허 번호 5,824,701호에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 파클리탁셀의 프로드러그를 추가로 포함한다.

[0267] 사용하기에 적합한 생물학적 반응 조절제는 (1) 티로신 키나제(RTK) 활성의 억제제; (2) 세린/트레오닌 키나제 활성의 억제제; (3) 중앙-관련 항원 길항제, 예를 들어, 중앙 항원에 특이적으로 결합하는 항체; (4) 아폽토시스 수용체 효능제; (5) 인터류킨-2; (6) IFN- α ; (7) IFN- γ ; (8) 집락-자극 인자; 및 (9) 혈관형성의 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0268] **2-포밀글라이신과의 반응을 위한 반응 파트너를 함유시키기 위한 약물의 변형 방법**

[0269] ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드에 컨주게이션되는 펩타이드 약물은 ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드의 FGly 잔기의 알데하이드와의 반응을 위한 반응 파트너를 포함하도록 변형된다. ald-태깅된 폴리펩타이드 변형의 방법은 통상적인 화학적 방법과 양립되므로, 광범위한 시판되는 시약 중 임의의 시약이 컨주게이션을 달성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 다수의 관심 모이어티의 아미노옥시, 하이드라지드, 하이드라진, 또는 티오세미카르바지드 유도체가 적합한 반응 파트너이고, 이들은 용이하게 이용가능하거나, 표준 화학 방법을 이용하여 생성될 수 있다.

[0270] 약물이 펩타이드 약물인 경우, 반응 모이어티(예를 들어, 아미노옥시 또는 하이드라지드)는 N-말단 영역, N-말단, C-말단 영역, C-말단, 또는 펩타이드에 대해 내부의 위치에 위치될 수 있다. 예를 들어, 예시적 방법은 아미노옥시기를 갖는 펩타이드 약물을 합성하는 것을 포함한다. 이러한 예에서, 펩타이드는 Boc-보호된 전구체로부터 합성된다. 펩타이드의 아미노기는 카르복실산기 및 옥시-N-Boc 기를 포함하는 화합물과 반응할 수 있다. 예로서, 펩타이드의 아미노기는 3-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)프로판산과 반응한다. 카르복실산기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물에 대한 다른 변이는 알킬렌 링커 및 알킬렌 링커 상의 치환기 내에 다양한 수의 탄소 포함할 수 있다. 펩타이드의 아미노기와 카르복실산기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물 사이의 반응은 표준 펩타이드 커플링 화학을 통해 발생한다. 사용될 수 있는 펩타이드 커플링 시약의 예는 DCC(디사이클로헥실 카르보디이미드), DIC(디이소프로필카르보디이미드), 디-p-톨루오일카르보디이미드, BDP(1-벤조트리아아졸 디에틸포스페이트-1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐에틸)카르보디이미드), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드), 시아누릭 플루오라이드, 시아누릭 클로라이드, TFFH(테트라메틸 플루오로포름 아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DPPA(디페닐포스포르아지테이트), BOP(벤조트리아아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU(O-벤조트리아아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), TBTU(O-벤조트리아아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TSTU(O-(N-석신이미딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), HATU(N-[(디메틸아미노)-1-H-1,2,3-트리아아졸로[4,5,6]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드), BOP-

Cl(비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로라이드), PyBOP((1-H-1,2,3-벤조트라이아졸-1-일옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 테트라플루오로포스페이트), BrOP(브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), DEPBT(3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트라이아진-4(3H)-온) PyBrOP(브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비제한적인 예로서, HOBt 및 DIC가 펩타이드 커플링 시약으로 사용될 수 있다.

[0271] 아미노-옥시 작용기 노출에 대한 탈보호가 N-보호기를 포함하는 펩타이드에서 수행된다. 예를 들어, N-옥시석신 이미드기의 탈보호는 사이클릭 아마이드기에 대한 표준 탈보호 조건에 따라 발생한다. 탈보호 조건은 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al]에서 발견될 수 있다. 특정 탈보호 조건은 하이드라진 시약, 아미노 시약, 또는 소듐 보로하이드라이드를 포함한다. Boc 보호기의 탈보호는 TFA를 이용하여 발생할 수 있다. 탈보호를 위한 다른 시약은 하이드라진, 메틸하이드라진, 페닐하이드라진, 소듐 보로하이드라이드, 및 메틸아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 생성물 및 중간체는 통상적인 수단, 예를 들어, HPLC 정제에 의해 정제될 수 있다.

[0272] 당업자는 pH 및 입체구조적 간섭(즉, 관심 반응 파트너와의 반응을 위한 알데하이드 태그의 접근성)과 같은 요인이 중요함을 인지할 것이다. 최적 컨쥬게이션 조건을 제공하기 위해 반응 조건을 변형시키는 것은 충분히 당업자의 기술 범위 내이며, 당 분야에서 통상적인 것이다. 일반적으로, 7 미만의 pH, 약 5.5, 약 6, 약 6.5의 pH에서 컨쥬게이션 반응을 수행하는 것이 보통 요망되며, 일반적으로 약 5.5가 최적이다. 컨쥬게이션이 살아있는 세포 내 또는 상에 존재하는 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드를 이용하여 수행되는 경우, 생리학적으로 양립되는 조건이 선택된다. 예를 들어, 반응이 발생하기에 충분한 시간 동안, 그러나 알데하이드 태그를 갖는 세포에 의해 용인되는 기간 내(예를 들어, 약 30분 내지 1시간)에 pH가 일시적으로 하락될 수 있다. 세포 표면 상에서 알데하이드 태깅된 폴리펩타이드의 변형을 수행하기 위한 생리학적 조건은 세포-표면 아자이드를 갖는 세포의 변형에서 케톤-아자이드 반응에서 사용되는 것과 유사할 수 있다(예를 들어, US 6,570,040 참조).

[0273] ald 태그의 FGly의 알데하이드와의 반응 파트너로 작용하는 α-친핵체 기를 함유하거나 함유하도록 변형된 소분자 화합물이 또한 본 발명의 개시의 Ig-약물 컨쥬게이트에서 약물로 사용하는데 고려된다. 일반적 방법이 관심 화합물을 합성하는데 유용한 화학 합성 개략도 및 조건에 대해 당 분야에 공지되어 있다(예를 들어, Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; 또는 Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978 참조).

[0274] 따라서, ald-태깅된 Ig 폴리펩타이드의 FGly의 알데하이드와의 반응을 위한 아미노옥시 또는 하이드라존기를 갖는 소분자가 이용가능하거나 용이하게 합성될 수 있다. 아미노옥시 또는 하이드라존기는 표준 합성 화학 기술을 이용하여 소분자에 갖춰질 수 있다.

[0275] **Ic. 컨쥬게이트**

[0276] 일부 구체예에서, 본 발명의 Ig-컨쥬게이트는 항체 컨쥬게이트이다. 예를 들어, 본 발명의 개시는 본 발명의 Ig 컨쥬게이트를 포함하는 항체 컨쥬게이트를 제공하며, 상기 항체 컨쥬게이트는 항원에 결합한다. 항체 컨쥬게이트는 단지 Ig 중쇄 불변 영역에 공유적으로 결합되고, 단지 Ig 경쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티, 또는 Ig 중쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티 및 Ig 경쇄 불변 영역에 공유적으로 결합된 J¹ 모이어티를 포함할 수 있다.

[0277] 항체 컨쥬게이트는, 예를 들어, 암세포에 존재하는 항원; 자가면역 세포에 존재하는 항원; 병원성 미생물에 존재하는 항원; 바이러스 감염된 세포(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스-감염된 세포)에 존재하는 항원, 예를 들어, CD4 또는 gp120; 질병에 걸린 세포에 존재하는 항원 등을 포함하는 상기 기재된 바와 같은 다양한 항원-결합 특이성 중 임의의 항원-결합 특이성을 가질 수 있다. 예를 들어, 항체 컨쥬게이트는 상기 기재된 바와 같이 항원에 결합할 수 있고, 상기 항원은 세포의 표면에 존재한다.

[0278] 본 발명의 개시의 항체 컨쥬게이트는 J¹ 모이어티와 같이 상기 기재된 바와 같은 다양한 화합물 중 임의의 화합물, 예를 들어, 약물(예를 들어, 펩타이드 약물, 소분자 약물 등), 수용성 중합체, 검출가능한 라벨, 합성 펩타이드 등을 포함할 수 있다.

[0279] 본 발명의 개시의 항체 컨쥬게이트는, 예를 들어, 약 5×10⁻⁶ M 내지 약 10⁻⁷ M, 약 10⁻⁷ M 내지 약 5×10⁻⁷ M, 약 5×

10^{-7} M 내지 약 10^{-8} M, 약 10^{-8} M 내지 약 5×10^{-8} M, 약 5×10^{-8} M 내지 약 10^{-9} M의 적합한 결합 친화성, 또는 10^{-9} M을 초과하는 결합 친화성으로 항원에 결합할 수 있다.

[0280] 비제한적인 예로서, 본 발명의 항체 컨주게이트는 암세포에 존재하는 항원(예를 들어, 종양-특이적 항원; 암세포에서 과발현되는 항원 등)에 결합할 수 있고, 상기 J^1 모이어티는 세포독성 화합물(예를 들어, 세포독성 소분자, 세포독성 합성 펩타이드 등)일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 컨주게이트는 CD19에 대해 특이적일 수 있고, 여기서 상기 J^1 모이어티는 세포독성 화합물(예를 들어, 세포독성 소분자, 세포독성 합성 펩타이드 등)이다. 또 다른 예로서, 본 발명의 항체 컨주게이트는 CD22에 대해 특이적일 수 있고, 상기 J^1 모이어티는 세포독성 화합물(예를 들어, 세포독성 소분자, 세포독성 합성 펩타이드 등)일 수 있다.

[0281] 추가의 비제한적 예로서, 본 발명의 항체 컨주게이트는 바이러스에 감염된 세포에 존재하는 항원(예를 들어, 항원이 바이러스에 의해 엔코딩되는 경우; 항원이 바이러스에 의해 감염된 세포 유형에서 발현되는 경우 등)에 결합할 수 있고, 상기 J^1 모이어티는 바이러스 용합 억제제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 컨주게이트는 CD4에 결합할 수 있고, 상기 J^1 모이어티는 바이러스 용합 억제제일 수 있다. 또 다른 예로서, 본 발명의 항체 컨주게이트는 gp120에 결합할 수 있고, 상기 J^1 모이어티는 바이러스 용합 억제제일 수 있다.

[0282] **제형**

[0283] 본 발명의 개시의 Ig 컨주게이트(항체 컨주게이트를 포함함)는 다양한 여러 방식으로 제형화될 수 있다. 일반적으로, Ig 컨주게이트가 Ig-약물 컨주게이트인 경우, Ig 컨주게이트는 Ig에 컨주게이션되는 약물, 치료되는 질환, 및 이용되는 투여 경로와 양립되는 방식으로 제형화된다.

[0284] Ig 컨주게이트(예를 들어, Ig-약물 컨주게이트)는 임의의 적합한 형태, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있고, 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어, 경구, 국소 또는 비경구 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. Ig 컨주게이트가 액체 주사가능 물질(예를 들어, 이들이 정맥내 또는 조직내로 직접 투여되는 구체예)로 제공되는 경우, Ig 컨주게이트는 사용 준비(ready-to-use) 투여 형태, 또는 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제로 이루어진 재구성가능한 저장-안정성 분말 또는 액체로 제공될 수 있다.

[0285] Ig 컨주게이트를 제형화시키는 방법은 당 분야에서 이용가능한 것으로부터 적합화될 수 있다. 예를 들어, Ig 컨주게이트는 유효량의 Ig 컨주게이트 및 약학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 염수)를 포함하는 약학적 조성물로 제공될 수 있다. 약학적 조성물은 임의로 다른 첨가물(예를 들어, 완충제, 안정화제, 보존제 등)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 특히 흥미로운 것은 포유동물로의 투여에 적합한 제형, 특히 인간으로의 투여에 적합한 제형이다.

[0286] **치료 방법**

[0287] 본 발명의 개시의 Ig-약물 컨주게이트는 모 약물(즉, Ig로의 컨주게이션 전의 약물)의 투여에 의한 치료에 적용 가능한 피검체의 질환 또는 질병의 치료에서 사용된다. "치료"는 숙주가 걸린 질환과 관련된 증상 중 적어도 하나의 개선이 달성되는 것을 의미하며, 여기서 개선은 파라미터, 예를 들어, 치료되는 질환과 관련된 증상의 정도에서의 적어도 하나의 감소를 나타내는 넓은 의미로 사용된다. 이와 같이, 치료는 또한 병리 질환 또는 적어도 이와 관련된 증상이 완전히 억제되고, 예를 들어, 발생하는 것이 예방되거나 중지되고, 예를 들어, 종결되어, 숙주가 질환, 또는 적어도 질환을 특징짓는 증상으로부터 더 이상 고통받지 않는 상황을 포함한다. 따라서, 치료는 (i) 예방, 즉, 임상 증상을 발생시키지 않음, 예를 들어, 유해한 상태로의 질병 진행의 예방을 포함하는, 임상 증상의 발달 위험의 감소; (ii) 억제, 즉, 임상 증상의 발달 또는 추가 발달의 정지, 예를 들어, 활성 질병의 완화 또는 완전한 억제; 및/또는 (iii) 경감, 즉, 임상 증상의 회귀를 야기시킴을 포함한다.

[0288] 암의 상황에서, 용어 "치료하는"은 고형 종양의 성장을 감소시키고, 암세포의 복제를 억제시키고, 전체 종양 부하를 감소시키고, 암과 관련된 하나 이상의 증상을 개선시키는 것 중 어느 하나 또는 전부를 포함한다.

[0289] 치료되는 피검체는 요법을 필요로 하는 피검체일 수 있으며, 치료되는 숙주는 모 약물을 이용한 치료에 적용가능한 숙주이다. 따라서, 다양한 피검체가 본원에 개시된 Ig-약물 컨주게이트를 이용한 치료에 적용될 수 있다. 일반적으로 상기 피검체는 "포유동물"이며, 특히 관심 있는 것은 인간이다. 다른 피검체는 가정 애완동물(예를 들어, 개 및 고양이), 가축(예를 들어, 소, 돼지, 염소, 말 등), 설치류(예를 들어, 마우스, 기니아 피그 및 래트, 예를 들어, 질병의 동물 모델)뿐만 아니라 비인간 영장류(예를 들어, 침팬지 및 원숭이)를 포함할 수 있다.

[0290] 투여되는 Ig-약물 컨주게이트의 양은 모 약물의 용량 및/또는 투여 요법의 지침을 기초로 하여 먼저 결정될 수 있다. 일반적으로, Ig-약물 컨주게이트는 결합된 약물의 표적화된 전달 및/또는 향상된 혈청 반감기를 제공할 수 있어, 이에 따라 투여 요법에서의 감소된 용량 또는 감소된 투여 중 적어도 하나를 제공할 수 있다. 따라서, Ig-약물 컨주게이트는 본 발명의 개시의 Ig-약물 컨주게이트에서 컨주게이션되기 전의 모 약물에 비해 투여 요법에서 감소된 용량 및/또는 감소된 투여를 제공할 수 있다.

[0291] 또한, 상기 언급된 바와 같이, Ig-약물 컨주게이트는 약물 전달의 조절된 화학량론을 제공할 수 있으므로, Ig-약물 컨주게이트의 투여량은 Ig-약물 컨주게이트 기준에 의해 제공되는 약물 분자의 수를 기초로 하여 계산될 수 있다.

[0292] 일부 구체예에서, 다수의 용량의 Ig-약물 컨주게이트가 투여된다. Ig-약물 컨주게이트의 투여 빈도는 증상의 중증도 등과 같은 다양한 요인 중 임의의 요인에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, Ig-약물 컨주게이트는 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 격주 1회(qow), 매주 1회(qw), 매주 2회(biw), 매주 3회(tiw), 매주 4회, 매주 5회, 매주 6회, 격일 1회(qod), 매일 1회(qd), 매일 2회(qid), 또는 매일 3회(tid) 투여된다.

[0293] **암을 치료하는 방법**

[0294] 본 발명의 개시는 암을 갖는 개체에 암 화학요법 작용제를 전달하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 암종, 육종, 백혈병, 및 림프종을 포함하는 매우 다양한 암을 치료하는데 유용하다.

[0295] 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 암종은 식도 암종, 간세포 암종, 기저 세포 암종(피부암의 형태), 편평세포 암종(다양한 조직), 방광 암종, 예를 들어, 이행 세포 암종(방광의 악성 신생물), 기관지 암종, 결장 암종, 결장직장 암종, 위 암종, 폐 암종, 예를 들어, 폐의 소세포 암종 및 비소세포 암종, 부신피질 암종, 갑상샘 암종, 췌장 암종, 유방 암종, 난소 암종, 전립선 암종, 샘암종, 한선 암종, 피지샘 암종, 유두 암종, 유두샘암종, 낭샘암종, 수질 암종, 신세포 암종, 유관 상피내 암종 또는 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부 암종, 자궁 암종, 고환 암종, 골형성 암종, 상피 암종, 및 비인두 암종 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0296] 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 육종은 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 척삭종, 골원성 육종, 골육종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉육종, 평활근육종, 횡문근육종, 및 다른 연성 조직 육종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0297] 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 다른 고형 종양은 신경아교종, 별아교세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 회소돌기아교세포종, 메난지오마(menangioma), 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0298] 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 백혈병은 a) 만성 골수증식 증후군(다능성 조혈간세포의 신생물성 장애); b) 급성 골수성 백혈병(다능성 조혈간세포 또는 제한된 계통 잠재성의 조혈 세포의 신생물 형질전환); c) 만성 림프구 백혈병(CLL; 면역학적 미성숙 및 기능적 부전 소림프구의 클론 증식), 예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL 전림프구성 백혈병, 및 틸세포 백혈병; 및 d) 급성 림프모구 백혈병(림프모구의 누적을 특징으로 함)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 림프종은 B-세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종); 호지킨 림프종; 비-호지킨 B 세포 림프종 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0299] **실시예**

[0300] 하기 실시예는 본 발명을 제조하고 이용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제공되며, 본 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니며, 하기 실험이 수행된 모든 실험이거나 유일한 실험인 것을 나타내고자 하는 것이 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하려고 노력하였으나, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 표시하지 않는 한, 부(part)는 중량부이며, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이며, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. bp, 염기쌍(들); kb, 킬로베이스(들); p1, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); min, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로베이스(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근내(로); i.p., 복막내(로); s.c, 피하(로) 등과 같은 표준 약어가 사용될 수 있다.

[0301] **실시예 1: CD19 및 CD22 특이적 항체의 클로닝**

[0302] CD19 및 CD22 특이적 가변 경쇄 영역을 엔코딩하는 유전자를 합성하고, NcoI 및 BsiWI 제한 부위를 이용하여 인간 IgG 카파 경쇄 불변 영역을 함유하는 플라스미드로 클로닝하였다. 경쇄 불변 영역 플라스미드는 야생형이거

나, LCTPSR(서열번호 17) 또는 LATPSR(서열번호 24)을 함유하였고, 이들을 Quikchange 돌연변이유발을 이용하여 플라스미드로 삽입하였다.

- [0303] CD19 및 CD22 특이적 가변 중쇄 영역을 엔코딩하는 유전자를 합성하고, EcoRI 및 NheI 제한 부위를 이용하여 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 함유하는 플라스미드로 클로닝하였다. 중쇄 불변 영역 플라스미드는 야생형이거나, LCTPSR(서열번호 17) 또는 LATPSR(서열번호 24)을 함유하였고, 이들을 Quikchange 돌연변이유발을 이용하여 플라스미드로 삽입하였다.
- [0304] 도 3은 중쇄 불변 영역 내에 LCTPSR 설파타제 모티프를 갖는, 항-CD19 경쇄(상부 서열) 및 중쇄(하부 서열) 불변 영역의 아미노산 서열을 도시한다. 신호 펩타이드는 소문자 글자로 제시되고; 가변 영역에는 밑줄이 있고; 불변 영역 내의 용매-접근가능 루프 영역은 굵고 밑줄이 있는 글자로 제시된다. LCTPSR 서열은 굵고 이중 밑줄이 있는 글자로 제시된다. 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열 내에 존재하는 최초 메티오닌(M)은 발현을 촉진하기 위한 것으로, 본원에 기재된 상기 및 모든 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열에 임의로 존재할 수 있다.
- [0305] **야생형 항-CD19 및 항-CD22 서열**
- [0306] 야생형(알테하이드 태깅되지 않음) 항-CD22 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이 도 6b 및 19b에 각각 제시된다. 야생형(알테하이드-태깅되지 않음) 항-CD22 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도 6a 및 15a에 각각 제시된다.
- [0307] 야생형(알테하이드 태깅되지 않음) 항-CD19 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열이 도 19b 및 31b에 각각 제시된다. 야생형(알테하이드-태깅되지 않음) 항-CD19 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도 19a 및 31a에 각각 제시된다.
- [0308] **LCTPSR을 포함하도록 변형된 항-CD19 및 항-CD22 중쇄의 서열**
- [0309] 알테하이드 태그 서열 LCTPSR(FGE에 의해 인지되고 전환됨)을 포함하도록 변형된 항-CD22 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 알테하이드 태그가 CH1 도메인에 존재하는 도 7b, 8b, 및 9b; 알테하이드 태그가 CH2 도메인에 존재하는 도 11b, 12b 및 13b; 알테하이드 태그가 CH2/CH3 영역에 존재하는 도 15b; 및 알테하이드 태그가 C-말단 근처에 존재하는 도 17b에 제시되어 있다. 도 7a, 8a, 9a, 11a, 12a, 13a, 및 15a는 도 7b, 8b, 9b, 11b, 12b, 13b 및 15b에 각각 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.
- [0310] 알테하이드 태그 서열 LCTPSR(FGE에 의해 인지되고 전환됨)을 포함하도록 변형된 항-CD19 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 알테하이드 태그가 CH1 도메인이 존재하는 도 23b; 알테하이드 태그가 CH2 도메인에 존재하는 도 25b; 알테하이드 태그가 CH2/CH3 영역에 존재하는 도 27b; 및 알테하이드 태그가 C-말단 근처에 존재하는 도 29b에 제시되어 있다. 도 19a, 21a, 23a, 및 25a는 도 19b, 21b, 23b, 및 25b에 각각 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.
- [0311] **LATPSR을 포함하도록 변형된 항-CD19 및 항-CD22 중쇄의 서열**
- [0312] 대조군 서열 LATPSR(FGE에 의해 인지되지 않음)을 포함하도록 변형된 항-CD22 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 대조군 서열이 CH1 도메인에 존재하는 도 10b; 대조군 서열이 CH2 도메인에 존재하는 도 14b; 대조군 서열이 CH2/CH3 영역에 존재하는 도 16b; 및 대조군 서열이 C-말단 근처에 존재하는 도 18b에 제시되어 있다. 도 10a, 14a, 16a, 및 18a는 도 10b, 14b, 16b, 및 18b에 각각 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.
- [0313] 대조군 서열 LATPSR(FGE에 의해 인지되지 않음)을 포함하도록 변형된 항-CD19 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 대조군 서열이 CH1 도메인에 존재하는 도 24b; 대조군 서열이 CH2 도메인에 존재하는 도 26b; 대조군 서열이 CH2/CH3 영역에 존재하는 도 28b; 및 대조군 서열이 C-말단 근처에 존재하는 도 30b에 제시되어 있다.
- [0314] **LCTPSR을 포함하도록 변형된 항-CD19 및 항-CD22 경쇄의 서열**
- [0315] 알테하이드 태그 서열 LCTPSR을 포함하도록 변형된 항-CD22 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 도 20b에 제시되어 있다. 도 20a는 도 20b에 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 도 21b는 대조군 서열 LATPSR을 포함하도록 변형된 항-CD22 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 제공하며; 도 21a는 도 21b에 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.
- [0316] 알테하이드 태그 서열 LCTPSR을 포함하도록 변형된 항-CD19 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열은 도 32b에 제시되어 있다. 도 32a는 도 32b에 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 도 33b는 대

조근 서열 LATPSR을 포함하도록 변형된 항-CD22 경쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 제공하며; 도 33a는 도 33b에 제시된 아미노산 서열을 엔코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.

[0317] **실시예 2: CD19 및 CD22 특이적 항체의 발현 및 정제**

[0318] CD19 또는 CD22 특이적 중쇄 및 경쇄를 엔코딩하는 유전자를 함유하는 플라스미드를 Lipofectamine 2000 트랜스펙션 시약을 이용하여 인간 FGE를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포로 트랜스펙션시켰다. 12 µg의 중쇄 및 경쇄 플라스미드를 사용된 모든 10 ml의 Opti-MEM 혈청 비함유 배지에 사용하였다. 37°C에서 5시간 후, Opti-MEM를 제거하고, Ex-Ce11 325 단백질 비함유 배지를 첨가하였다. 37°C에서 72시간 후, 배지를 수거하고, 조직과편을 제거하였다. 투명해진 배지를 단백질 A 결합 완충액 및 단백질 A 수지와 조합시키고, 실온(RT)에서 1시간 동안 회전과 함께 인큐베이션하였다. 혼합물을 컬럼에 첨가하여 결합되지 않은 물질을 유동 통과시켰다. 수지를 단백질 A 결합 완충액으로 세척한 후, 단백질 A 용리 완충액으로 5회 용리시켰다.

[0319] 항-CD19 및 항-CD22 중쇄 불변 영역을 CH1 도메인, CH2 도메인, 또는 CH3 도메인 내에 알데하이드 태그를 포함하도록 변형시켰다. 항-CD19 및 항-CD22 경쇄를 또한 알데하이드 태그를 포함하도록 변형시켰다. 알데하이드-태깅된 항-CD19 및 알데하이드-태깅된 항-CD22 항체를 단백질 블롯 분석에 적용시켰다. 결과가 도 4에 제시되어 있다.

[0320] 도 4에 제시된 바와 같이, 알데하이드 태그의 포함은 단백질 발현, 폴딩, 또는 분비를 붕괴시키지 않았다. "Aid"는 FGE에 의해 인지되는 서열인 LCTPSR을 포함하는 불변 영역의 변형을 나타낸다. "C2A"는 FGE에 의해 인지되지 않는 서열인 "LATPSR"을 포함하는 불변 영역의 변형을 나타낸다.

[0321] 알데하이드-태깅된 항-CD19 및 항-CD22 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 모두에 알데하이드 태그를 포함한다.

[0322] **실시예 3: 정제된 알데하이드-태깅된 항체에 대한 아미노옥시 FLAG 펩타이드의 컨쥬게이션**

[0323] 정제된 항체를 실온(RT)에서 16시간 동안 1mM 아미노옥시 FLAG 펩타이드 및 100mM MES 완충액 pH 5.5와 조합시켰다. 샘플을 소듐 도데실 설페이트-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동(SDS-PAGE) 겔에서 영동시키고, 항체에 대한 FLAG 펩타이드의 컨쥬게이션을 검출하기 위해 항-FLAG 항체를 이용하여 Western Blot 분석에 적용시켰다.

[0324] 결과가 도 5에 제시되어 있다. 도 5는 아미노옥시-FLAG와 화학적으로 컨쥬게이션된 알데하이드-태깅된 항-CD19 및 알데하이드-태깅된 항-CD22 항체의 단백질 블롯 분석을 도시한다.

[0325] 도 5a는 단백질 발현 후, 알데하이드 특이적 화학적 컨쥬게이션의 개략도를 도시한다. 염소 항-인간 IgG 또는 항-FLAG 항체로 프로빙된 웨스턴 블롯이 단백질 컨쥬게이션의 예를 예시한다. C2A(LATPSR)-태깅된 항체(하부 패널)를 이용하여 라벨링이 관찰되지 않았다.

[0326] 도 5b는 태깅된 항-CD19 및 항-CD22 IgG에 대한 아미노옥시 FLAG를 이용한 라벨링을 도시한다. 단백질 부하량 및 라벨링을 웨스턴 블롯에 의해 모니터링하였다. "CtoA"는 LATPSR 서열을 포함하도록 변형된 항체를 나타낸다.

[0327] 본 발명은 이의 특정 구체예를 참조로 하여 기재되었으나, 본 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 변화가 이루어질 수 있고, 동등부가 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 목적, 사상 및 범위에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 방법, 방법의 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 모든 상기 변형은 하기에 첨부되는 청구항의 범위 내에 포함된다.

도면

도면1a

IgG1

경쇄 보존 영역:

140 150 160 170 180 189
 RTVAA~~ASVFI~~ FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYF~~REAKVQ~~ WKVDNALQSG NSQESVTEOD
 200 210 220 230 236
 SKDS~~FYSLSS~~ TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSS~~PVTK~~ SFNR~~GCEC~~

중쇄 보존 영역:

130 140 150 160 170 180
 ASTK~~GSVFP~~ LAPSS~~KSTSG~~ GTAALGCLVK DYF~~PEPVTVS~~ WNSGALTS~~GV~~ HTFPAVLQSS
 190 200 210 220 230 240
 GLYSLSSVVT VPSSSLGT~~QI~~ ICNVNHKPS NTKVDKKV~~EP~~ KSCDKTHT~~CP~~ PCPAP~~ELLGG~~
 250 260 270 280 290 300
 PSVFLFPPKP KDTLMIS~~PTP~~ EVTCVVVDV~~S~~ HEDELV~~KFNW~~ YVDGVEVH~~NA~~ KTKPREEQ~~YN~~
 310 320 330 340 350 360
 SYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSN~~KA~~ LPAP~~IEKTIS~~ KAKGQ~~REFQ~~ VYTLPPSREE
 370 380 390 400 410 420
 MTKNQVSLT~~C~~ LVKGFYPSDI AVEWES~~NGQP~~ ENNYK~~TTEPV~~ LDSDG~~SFFLY~~ SKLTVDKSRW
 430 440 450
 QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSL~~SLSPGK~~

도면1b

- Seq 1 = 호모 사피엔스 IgG1 중쇄 불변 영역; 제뱅크 P01857.1
- Seq 2 = 호모 사피엔스 IgG2 중쇄 불변 영역; 제뱅크 P01859.2
- Seq 3 = 호모 사피엔스 IgG3 중쇄 불변 영역; 제뱅크 P01860.2
- Seq 4 = 호모 사피엔스 IgG4 중쇄 불변 영역; 제뱅크 AAB59394.1
- Seq 5 = 호모 사피엔스 IgA 중쇄 불변 영역; 제뱅크 AAAT74070

```

seq1      --ASTKGFSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPPAVL 178
seq3      --ASTKGFSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPPAVL
seq2      --ASTKGFSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPPAVL
seq4      STKGFSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP-EPVTVSWNSGALTSGVHTFPPAVL
seq5      --ASPTSPKVFPLSLCS-TOPDGNVVIACLVVOGFFPOEPLSVTWSESGOGVTARNFPPSQ
          **...*.****: . * : . . . . . : ** : : * * : : * * . . . . .
          . : * *

seq1      QSSG-LYSLSSVVTVPSSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE----- 220
seq3      QSSG-LYSLSSVVTVPSSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCP
seq2      QSSG-LYSLSSVVTVPSSSNFGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKTVER-----
seq4      QSSG-LYSLSSVVTVPSSTKTYTCNVNHKPSNTKVDKRVES-----
seq5      DASGDLYTTSSQLTLPATQCLAGKSVTCHVKHY-TNPSQDVTVPCP-----
          : * * * : * * : * : * : . . : : * : * * : * . . * *

seq1      -----PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP 249
seq3      EPKSCDTTPPPCPRCPEPKSCDTTPPPCPRCPEPKSCDTTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPP
seq2      -----KCCVE---CPPCPAPPVAG-PSVFLFPP
seq4      -----KYGPPCSPCPAPEFLGGPSVFLFPP
seq5      -----VPSTPPTPSPSTPPTPSPSCHPRLSLHR
          . * * . . : :

seq1      KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV 309
seq3      KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSV
seq2      KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSV
seq4      KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
seq5      PALEDLLGSEANLTCTLTGLR-DASGVTFTWTPS--SGKSAVQGPPDRDLCGCYSVSSV
          . : * : . . : : * * . . . . . : . * * * . . . . * * * : : . : * *

seq1      LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS- 368
seq3      LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS-
seq2      LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS-
seq4      LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS-
seq5      LSGCAEPWNHGKTFCTAAYPESKTPLTATLSKS-GNTFRPEVHLLPPPSEELALNELVT
          * : . : * * * : * * . . : : * * : * : . * : * : * * . : : * :

seq1      LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQ--PENNYKTTPPVLDSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ 423
seq3      LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQ--PENNYNTTPPMLSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ
seq2      LTCLVKGFYPSDISVEWESSGQ--PENNYKTTPPMLSDG---SFFLYSKLTVDKSRWQQ
seq4      LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQ--PENNYKTTPPVLDSDG---SFFLYSRLTVDKSRWQE
seq5      LTCLARGFSPKDVLVRWLQSQELPREKYLTWASRQEPSQGTTTFAVTSILRVAAEDWKK
          ****.:** * : * * . . * * . . : : * * * . . . . : * : * * * . * : :

seq1      GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK----- 451 (서열번호:2)
seq3      GNIFSCSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK----- (서열번호:3)
seq2      GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK----- (서열번호:4)
seq4      GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK----- (서열번호:5)
seq5      GDIFSCMVGHEALPLAFTQKTIDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY (서열번호:6)
          * : * * * * * * * * : * * : . . * *
    
```

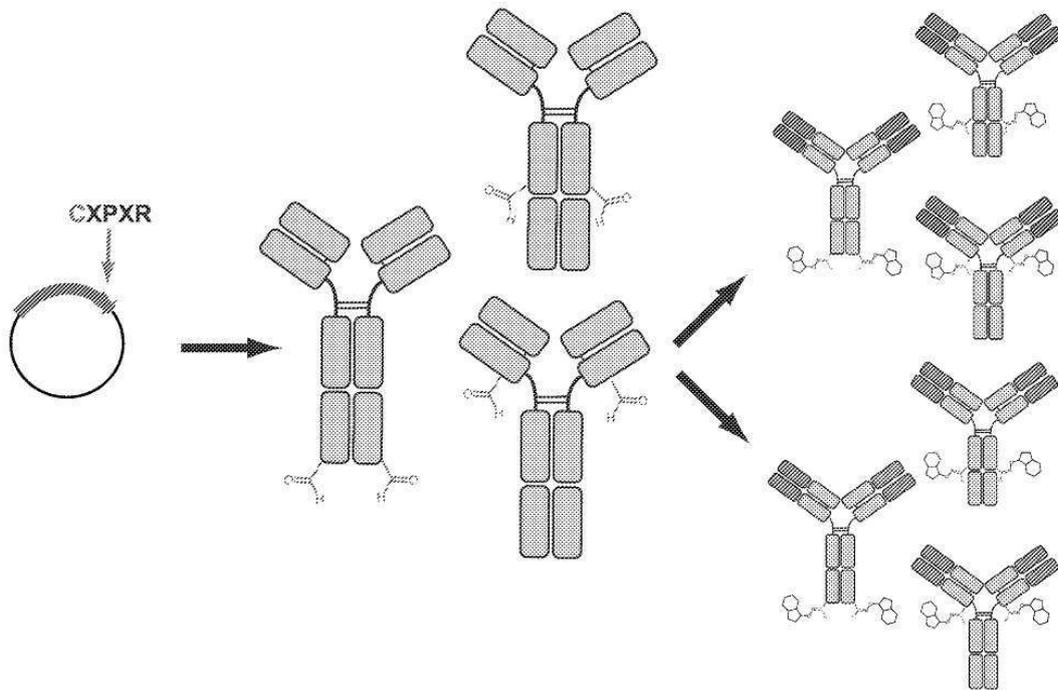
도면1c

Seq1 = 호모 사피엔스 카파 경쇄 불변 영역; 젠뱅크 CAA75031.1
 Seq2 = 호모 사피엔스 카파 경쇄 불변 영역; 젠뱅크 BAC0168.1
 Seq3 = 호모 사피엔스 람다 경쇄 불변 영역; 젠뱅크 CAA75033
 Seq4 = 무스 무스쿨루스 경쇄 불변 영역; 젠뱅크 AAB09710.1
 Seq5 = 라투스 노르베기쿠스 경쇄 불변 영역; 젠뱅크 AAD10133

```
seq1 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD 189
seq2 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
seq4 RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD
seq5 RADAAPTVSIFPPSMEQLTSGGATVVCVFNFFYPRDISVKWKIDGSEQRDGVLDVSTQD
seq3 QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
    .. **:* :***** *:* .. **::**:::*** . * ** *.: . : .: :
```

```
seq1 SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 236 (서열번호 1)
seq2 SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 7)
seq4 SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRGEC (서열번호 8)
seq5 SKDSTYSMSSTLTLTKVEYERHNLYTCEVVHKTSSSPVVKSFNRNEC (서열번호 9)
seq3 S-NNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEG--STVEKTVAPTECS (서열번호 10)
    * .:.*: ** *:*: ::: *:*:*:..*:* *.: *:. **
```

도면2



도면3

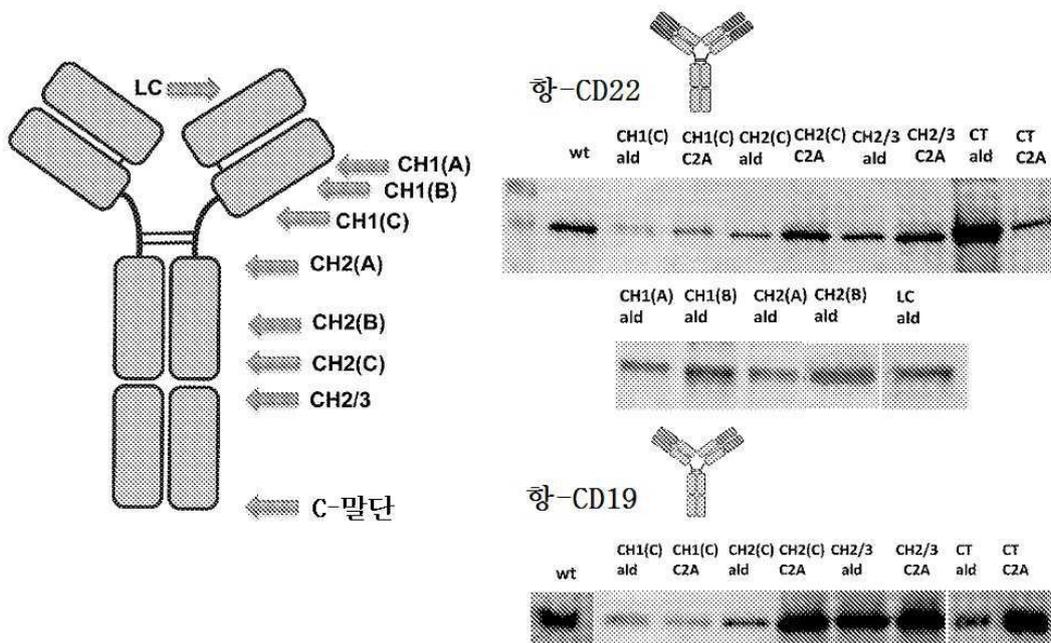
경쇄:

mmssaqflgllilicfqqtrc/DLLNQTFASLAVSLGQFATISCKABQSNVDYDGSYLNWYQQIFGQFPKLL
 LIYDASNLVSGIIEPRFSGSGSGTDFETLNIMPVEKVDATYBCQOSTEOPWTFGGGTRKLELYE **RTVAAP**SVF
 IF **PPS**DEQLKSGTASVVCLLNNFY **PREAK**VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE
 K**HK**VYACEVTHQGLSSPVTKSFN**RGEC**

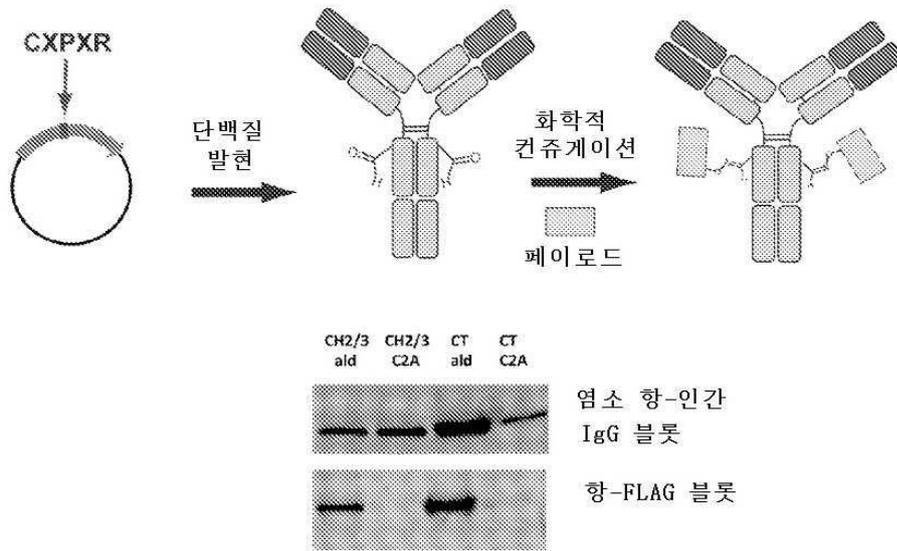
중쇄:

mnfqlslilflvlvlkqvqc/QVQLGQGGAEIIVPFGSSVKISCFASQYAFSCYEMRWFKGRPCQGLEWIGQI
 WPGDGDITNYNGKFKGKATLTAEDESSSTAYIGLSSLASDEGANVFCAPFETTTVGFYYNAMDYWGQGTSTVTV
 SS **ASTKGP**SVFPLAPSS **KSTSGGT**AALGCLVKDYF **PEPV**TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVY
 TVPSSSLGTQTYICNVN**HKPSN**TKVDKKE**EPKSCDK**HTCP**PCPAPELL**GGPSVFL**FPPK**PKDTLMISRT**P**
 EVTCVVVD**DVSHEDPEV**KFNWYVD**DGVEVHNAK**TKPREEQ**YNSTY**RVVSV**LTVL**HQDWLNGKEVKCKVSN**KAL**
PAPIEKTI**SKAKGQPRE**PQVYTL**PPSREEMTKN**QVSLTCLVKGFI**YPSD**LAVEWES**NGQPENNY**KT**TPPVLD**
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM**HEALHNHYTQKSLS**LS**PGSLCTPSRGS**

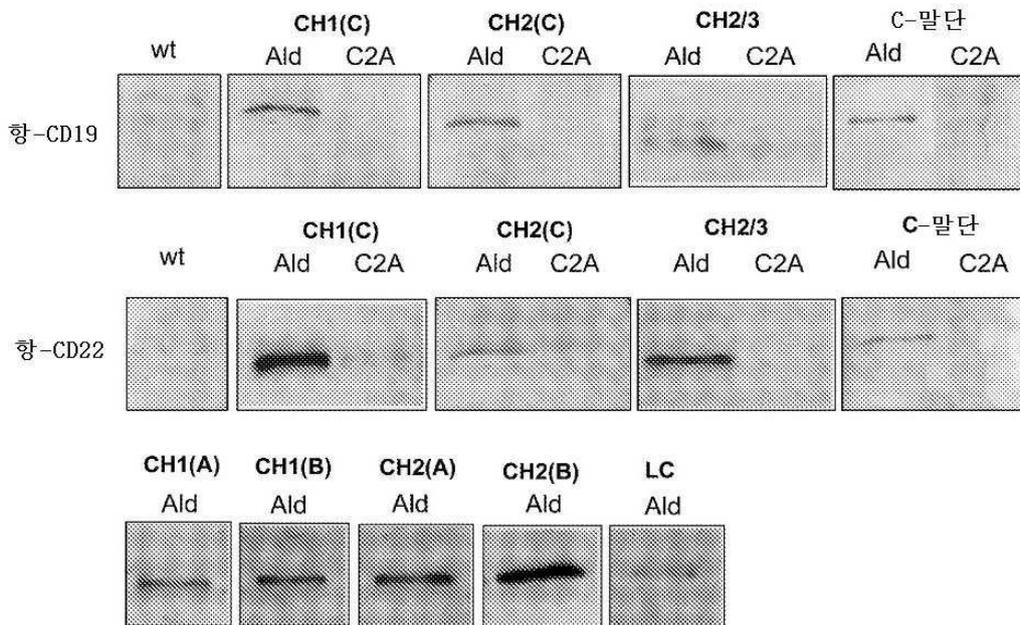
도면4



도면5a



도면5b



도면6a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - 알데하이드 태그 없음, 야생형

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAAACAGAGGCCGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 AAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTC
 TCCCCCAAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCTTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
 AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC
 TGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
 TATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAC
 GCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
 GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG
 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면6b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN
 HYTQKLSLSLSPGK

도면7a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (A) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAATTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCctgtgtacccttctagaGTCTTCCCCCTGGCACC
 CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG
 AACCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTC
 CTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGGCAC
 CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
 CCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
 TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
 ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTC
 AGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAA
 CAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
 AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTG
 GTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAA
 CTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCG
 TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
 AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면7b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTF^{TSYWLHWIKQ}RPQGQL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNF^{KDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT}
 TLTVSS//ASTKGLCTPSRVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
 PAVLQSSGLYSLSVTVPS^{SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK}KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI^{SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL}
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^{FSCSVMHE}
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

도면8a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (B) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAAACAGAGGCTTGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGTGTACCCCTTCTAGATC
 CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
 TGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAG
 TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC
 CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAAGTTGAGCCCAAT
 CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC
 TTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT
 GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG
 TGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
 CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGC
 CCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
 ACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAA
 GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면8b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLCTPSRSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

도면9a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (C) LCTPSR

ATGAACTTCGGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATAACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAATTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGtgtacccttctagaGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA
 CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
 GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA
 AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATG
 CTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
 AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA
 AGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG
 TGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
 ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면9b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALCTPSRGVHTFP
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

도면10a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (C) LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGgctacccttctagaGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTA
 CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
 GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA
 AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG
 CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
 AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCTCACCGTCTTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAA
 AGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG
 TGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
 ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면10b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALATPSRGVHTFP
 AVLQSSGLYLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

도면11a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (A) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCACTGTGTACCCCTTCTAGAGAACTCCT
 GGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC
 CTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
 CCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
 AGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCC
 CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCT
 GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
 CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC
 AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA
 GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA

도면11b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTF¹TSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLS²SLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS³GVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTV⁴PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCL⁵LCTPSRELL
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP⁶IEKTI⁷SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
 TCLVKGFPYSDIAVEWE⁸SNGQPENNYK⁹TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV¹⁰FC¹¹SVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

도면12a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (B) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT
 GGAGTGGAGCCACGAAGACCTGTGTACCCCTTCTAGAGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
 GTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
 CAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGC
 CTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
 CAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCA
 CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
 CACAACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면12b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDLCTPSREVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
 LTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMH
 EALHNHYTQKLSLSPGK

도면13a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (C) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCAGGTC
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACGTGTCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTC
 TCCCCC AAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACttatgtacccc
 ttctagaGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
 ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACA
 GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면13b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTF^TSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNLCTPSRAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS^CCSVMHEAL
 HNHYTQKLSLSLSPGK

도면14a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (C) LATPSR

ATGAACTTCGGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATAACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TCCCCC AAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
 GGAGTGGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACttagctacccc
 ttctagaGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
 ACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
 GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAA
 GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면14b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTF^TSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS^GVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK^KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNL^LATP SRAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDI^AVEWESNGQPENNYK^TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSV^MHEAL
 HNHYTQKSLSLSPGK

도면15a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2/CH3 LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT
 GGAGTGGACCCAGCAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
 AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGttatgtacccttctCGAGAACCACAGG
 TGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
 ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면15b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLS SLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGLCTPSREPVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

도면16a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2/CH3 LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACTGTCAAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAATCAGGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 ACAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TCCCCC AAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
 AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGttagctacccttctCGAGAACCACAGG
 TGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC
 AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
 ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

도면16b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTF^TSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGLATPSREPVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

도면17a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - C-말단 LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACGTGCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAACAGAGGCCCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 AAAAACTCACACATGCCACCGTGCCACAGCCTGAAC'TCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
 TCCCCCAAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAGCGTCTCACC
 GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC
 AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC
 TGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGACCTGGTCAAAGGCTTC
 TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAGACCAC
 GCCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCA
 GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACACG
 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGATCCTTATGTACCCCTTCTAGAGGATCCTGA

도면17b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYTFTSYWLHWIKQRPQGL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN
 HYTQKLSLSLSPGSLCTPSRGS

도면18a

CD22 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - C-말단 LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTCCA
 GCTGCAGGAGTCAGGGGCTGAACGTGCAAAACCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCTTCAAGGCTT
 CTGGCTACACCTTTACTAGCTACTGGCTGCACTGGATAAAAACAGAGGCTGGACAGGGTCTGGAA
 TGGATTGGATACATTAATCCTAGGAATGATTATACTGAGTACAATCAGAACTTCAAGGACAAGGC
 CACATTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGG
 ACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGATATTACTACGTTCTACTGGGGCCAAGGCACCACT
 CTCACAGTCTCCTCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG
 CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
 TGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCA
 GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGCACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
 AAAAACTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGGACCGTCAAGTCTTCCCT
 TCCCCCCTCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAAGTCAAGTGGTACGTTGAG
 GGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAAGTGGTACGTTGAGCGGCGTGGAGGTGCATA
 ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGCTCCTCACC
 GTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGCTCCAACAAGCCCTCCC
 AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCC
 TCCCCCTCCCGGGGAGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGACCTGGTCAAAGGCTTCT
 TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACACTACAAGACCAC
 GCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
 GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCTACAGC
 CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGATCCTTAGCTACCCCTTCTAGAGGATCCTGA

도면18b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQESGAELSKPGASVKMSCKASGYFTTSYWLHWIKQRPQGQL
 EWIGYINPRNDYTEYNQNFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARRDITTFYWGQGT
 TLTVSS//ASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
 VLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHN
 HVTQKLSLSLSPGSLATPSRGS

도면19a

CD22 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - 알테하이드 태그 없음, 야생형

ATGATGTCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGACAT
 TCAGCTGACCCAGTCTCCATCATCTCTGGCTGTGTCTGCAGGAGAAAACGTCACTATGAGCTGTA
 AGTCCAGTCAAAGTGTTTTATACAGTGCAAATCACAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA
 CCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGTGTCCCTGATCG
 CTTACAGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAGCAGAGTACAAGTTGAAGACC
 TGGCAATTTATTATTGTACCAATACCCTCCTCGTGGACGTTCCGTGGAGGGACCAAGCTGGAG
 ATCAAACGTCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
 ATCTGGAAC TGCCCTGTTGTGTGCTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
 GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG
 GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGT
 CTACGCCGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAG
 AGTGTTAG

도면19b

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRC/DIQLTQSPSSLAVSAGENVMTSCKSSQSVLYSANHKNYLA
 WYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTISRQVEDLAIYYCHQYLSS
 WTFGGGTKLEIKR/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
 QSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면20a

CD22 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - LCTPSR

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGACAT
 TCAGCTGACCCAGTCTCCATCATCTCTGGCTGTGTCTGCAGGAGAAAACGTCACTATGAGCTGTA
 AGTCCAGTCAAAGTGTTTTATACAGTGCAAATCACAAGAATACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA
 CCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGTGTCCCTGATCG
 CTTACAGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAGCAGAGTACAAGTTGAAGACC
 TGGCAATTTATTATTGTCACCAATACCTCTCCTCGTGGACGTTTCGGTGGAGGGACCAAGCTGGAG
 ATCAAACGTCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
 ATCTGGAACAGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGT
 GGAAGGTGGATAACGCCCTCTGCACCCCCAGCCGGCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACA
 GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
 CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
 GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

도면20b

MMSSAQFLGLLLLCFQGR/DIQLTQSPSSLAVSAGENVMTSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQ
 KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTI SRVQVEDLAIYYCHQYLS~~SWTFGGGTKL~~
 EIKR/~~/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALC~~TPSRQSGNSQE
 SVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면21a

CD22 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - LATPSR

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGACAT
 TCAGCTGACCCAGTCTCCATCATCTCTGGCTGTGTCTGCAGGAGAAAACGTCACTATGAGCTGTA
 AGTCCAGTCAAAGTGTTTTATACAGTGCAAATCACAAGAATACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAA
 CCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGTGTCCCTGATCG
 CTTACAGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTTACTCTTACCATCAGCAGAGTACAAGTTGAAGACC
 TGGCAATTTATTATTGTCACCAATACCTCTCCTCGTGGACGTTTCGGTGGAGGGACCAAGCTGGAG
 ATCAAACGTCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
 ATCTGGAACAGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGT
 GGAAGGTGGATAACGCCCTCGCCACCCCCAGCCGGCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACA
 GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
 CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA
 GCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

도면21b

MMSSAQFLGLLLLCFQGR/DIQLTQSPSSLAVSAGENVMTSCKSSQSVLYSANHKNYLAWYQQ
 KPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTI SRVQVEDLAIYYCHQYLS~~SWTFGGGTKL~~
 EIKR/~~/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALA~~TATPSRQSGNSQE
 SVTEQDSKSDSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면22a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - 알데하이드 태그 없음, 야생형

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCAGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAGTGAAGATTTTCCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTCAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC
 CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
 GCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면22b

MNFGSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWQGTSTVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWEESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면23a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (C) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAATAACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGtgtacccttctagaGGC
 GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT
 GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
 AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGCA
 CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCCTCATGAT
 CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT
 TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
 AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
 GTACAAGTGCAGGCTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCA
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC
 CAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
 CAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
 A

도면23b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSTVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALCTP
 SRGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPP
 CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

도면24a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH1 (C) LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAATACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGgctacccttctagaGGC
 GTGCACACCTTCCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT
 GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
 AGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA
 CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGAT
 CTCGGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT
 TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
 AACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
 GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA
 AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC
 CAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
 CAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATG
 A

도면24b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYYA
 MDYWGQGTSVTVSS//ASTKGPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALATP
 SRGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCTCP
 CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
 EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 SC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면25a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (B) LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGGTCTCCAACCTTATGTACCCCTTCTAGAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
 TGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
 TCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면25b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSTVTVSS//ASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNLCTPSRAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

도면26a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2 (B) LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
 CAAGGTCTCCAACttagctacccttctagaGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
 GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
 TGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
 TCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
 ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

도면26b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWQGTSVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNLLATPSRAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

도면27a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2/CH3 LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCCTTGTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCAAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCCTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAAGGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGttat
 gtaccoccttctCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC
 CAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
 CAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
 A

도면27b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGLCTPSREPOVYTLPPSREEM
 TKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

도면28a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - CH2/CH3 LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TTCCCGGTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGTTAG
 CTACCCCTTCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAAC
 CAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG
 CAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCC
 GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG
 A

도면28b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGLATPSREPQVYTLPPSREEM
 TKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면29a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - C-말단 LCTPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTTGTTTTTAAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTCAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACAATGGAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACC
 TCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC
 CCGGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC
 CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
 GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGATCCTTATGTACCC
 TTCTAGAGGATCCTGA

도면29b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPSSVKISCKASGYAFSSYWMNWKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSVTVSS//ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 VMHEALHNHYTQKLSLSLSPGSLCTPSRGS

도면30a

CD19 특이적 항-인간 IgG1 중쇄 - C-말단 LATPSR

ATGAACTTCGGGCTCAGCTTGATTTTCCTTGTCTCTGTTTTAAAGGTGTCCAGTGTCCAGGTGCA
 GCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCTGGGTCTCAGTGAAGATTTCTGCAAGGCTT
 CTGGCTATGCATTCAGTAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAG
 TGGATTGGACAGATTTGGCCTGGAGATGGTGATACTAACTACAATGGAAAGTTCAAGGGTAAAGC
 CACTCTGACTGCAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTAGCATCTGAGG
 ACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACGGGAGACTACGACGGTAGGCCGTTATTACTATGCTATG
 GACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
 CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC
 TTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
 CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
 AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAACTC
 CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
 TACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG
 CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC
 CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGC
 CTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
 GCCGGAGAACAACCTACAAGACACCGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCCGTATGCAT
 GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGATCCTTAGCTACCC
 TTCTAGAGGATCCTGA

도면30b

MNFGLSLIFLVLVLKGVQC/QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPQGL
 EWIGQIWPGDGDTNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYA
 MDYWGQGTSTVVS//ASTKGPSVFLPLAPSSKTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVIVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPA
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGSLATPSRGS

도면31a

CD19 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - 알데하이드 태그 없음, 야생형

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCIGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATAT
 CTTGCTCACCCAAACTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCA
 AGGCCAGCCAAAGTGTGATTATGATGGTATAGTTATTTGAACTGGTACCAACAGATTCCAGGA
 CAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGGGATCCCACCCAGGTTTAG
 TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCCAACATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGCTGCAA
 CCTATCACTGTGAGCAAGTACTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATC
 AACGGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
 TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGA
 AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA
 CGCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
 GTTAG

도면31b

MMSSAQFLGLLLLCFQGTTRC/DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGD SYLNWY
 QQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQOSTEDPW
 TFGGGTKLEIKR//RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
 SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면32a

CD19 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - LCTPSR

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATAT
 CTTGCTCACCCAAACTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCA
 AGGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAGTTATTTGAACTGGTACCAACAGATTCCAGGA
 CAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGGGATCCCACCCAGGTTTAG
 TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGCTGCAA
 CCTATCACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
 AAACGGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
 TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGA
 AGGTGGATAACGCCCTCTGCACCCCCAGCCGGCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAG
 CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
 GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCT
 TCAACAGGGGAGAGTGTTAG

도면32b

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRC/DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIP
 GQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLE
 IKR//RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQWKVDNALCTPSRQSGNSQES
 VTEQDSKSDSTYLSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면33a

CD19 특이적 항-인간 Ig 카파 경쇄 - LATPSR

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGTGATAT
 CTTGCTCACCCAAACTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCA
 AGGCCAGCCAAAGTGTTGATTATGATGGTGATAGTTATTTGAACTGGTACCAACAGATTCCAGGA
 CAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGATGCATCCAATCTAGTTTCTGGGATCCCACCCAGGTTTAG
 TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGAAGGTGGATGCTGCAA
 CCTATCACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATC
 AAACGGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
 TGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGA
 AGGTGGATAACGCCCTCGCCACCCCCAGCCGGCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAG
 CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
 GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCT
 TCAACAGGGGAGAGTGTTAG

도면33b

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRC/DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIP
 GQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLE
 IKR//RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQWKVDNALATPSRQSGNSQES
 VTEQDSKSDSTYLSSTLTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Barfield, Robyn M.
 deHart, Gregory W.
 Breidenbach, Mark Alan
 Rabuka, David
- <120> Aldehyde-Tagged Immunoglobulin Polypeptides and Methods of Use

Thereof

- <130> RDWD-003WO
- <140> PCT/US12/21367
- <141> 2012-01-13
- <150> 61/433,042
- <151> 2011-01-14
- <160> 230
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

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

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

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

- <210> 2
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 2

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

1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 3
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
 100 105 110
 Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140
 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 145 150 155 160
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 195 200 205
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 260 265 270
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 275 280 285
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320
 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 340 345 350
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 4

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
 85 90 95
 Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu
 100 105 110
 Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 115 120 125
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 130 135 140
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 145 150 155 160
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 180 185 190
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 195 200 205
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 210 215 220
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 245 250 255
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 6

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr

1 5 10 15

Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

 20 25 30

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

 35 40 45

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

50 55 60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly

65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp

 85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro

 100 105 110

Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser

115 120 125

Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Asp

 165 170 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Ser Gly Cys

180 185 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr

195 200 205

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn
 210 215 220
 Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
 225 230 235 240
 Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser
 245 250 255
 Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro
 260 265 270
 Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly
 275 280 285
 Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp
 290 295 300
 Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu
 305 310 315 320
 Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro
 325 330 335
 Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys
 340 345 350
 Tyr

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Thr Val Val Cys Phe Val Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Asp Ile Ser Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Gln
 35 40 45

Arg Asp Gly Val Leu Asp Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys Val Glu Tyr Glu
 65 70 75 80

Arg His Asn Leu Tyr Thr Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 100 105

<210> 10

<211> 105

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 11

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 11

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly
 465 470 475 480
 Ser

<210> 13

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 13

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtcag 60

gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct actggggcca aggaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420

ccatcggtct tcccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggegcc 540

ctgaccagcg gcggtcacac cttcccggct gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtgg agccc aaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 780

ttcccccaaa aaccaagga caccctcatg atctcccga ccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260
 tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacgctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaata 1398

<210> 14

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 14

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460

Lys

465

<210> 15

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 15

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtcag 60
 gtccagctgc aggagt cagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180
 ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240
 cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360
 actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggttag caccaagggc 420

 ctgtgtacc cttctagagt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtccctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac ccagacctac 660
 atctgcaac tgaatcaca gccacgcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 720
 tcttggaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 780

tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctcccg gaccctgag 840

gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacctgc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc ccccatcccg ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgagctc tgcacaacca ctacagcag 1380

aagagcctct cctgtctcc gggtaaatga 1410

<210> 16

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 16

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Leu Cys Thr Pro
 130 135 140
 Ser Arg Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 210 215 220
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 225 230 235 240
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 245 250 255
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

ggacagggtc tggaaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct aciggggcca aggaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420

ccatcggtct tccccctgtg tacccttct agatccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tcctcagca gcgtggtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tcggtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 960

cgtgtggtca ggtctctcac cgtctgcac caggactgga tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 19

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 19

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 Pro Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

450 455 460
 Pro Gly Lys

465

<210> 20

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 20

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccctgttt taaaaggtgt ccagtgtag

60

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ser Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

 Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175

 Asn Ser Gly Ala Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 210 215 220
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240

 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 245 250 255
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

<400> 22

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag 60
gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg tcaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180
ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240
cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360
actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420
ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggcctg 480
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 540

ctggctacce ctcttagagg cgtgcacacc ttccccgctg tectacagtc ctcaggactc 600
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgcc tccagcagct tgggcacca gacctacatc 660
tgcaactgta atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaatct 720
tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac cctgaggtc 840
acatgcgtgg tgggtgacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagcccgagg aggagcagta caacagcacg 960

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1020
aagtgcagg tctccaaca agcctccca gcccceatcg agaaaacat ctccaagcc 1080
aaaggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgccc catcccggga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggttct atcccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260
tccgacggct ccttcttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaactgtc tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1407

<210> 23

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 23

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ser Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175
 Asn Ser Gly Ala Leu Ala Thr Pro Ser Arg Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 195 200 205
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
 210 215 220
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
 225 230 235 240
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Leu Ala Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 25

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 25

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag	60
gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg taaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc	120
tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct	180
ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat	240
cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg	300
caactgagca gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt	360
actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc	420
ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg	480
ggctgctctg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcggc	540
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtccctacagt cctcaggact ctactcctc	600
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcage ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg	660
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtgt agcccaaatc ttgtgacaaa	720
actcacat gcccaccgtg cccactgtgt accccttcta gagaactcct ggggggaccg	780
tcagtcttcc ttttcccc aaaaccaag gacacctca tgatctccg gacctctgag	840
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac	900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	960
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	1020
tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	1080
gccaaggggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccg ggaggagatg	1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc	1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260
 gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataga 1410

<210> 26

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 26

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ser Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Leu Cys Thr Pro Ser Arg Glu Leu
 245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 405 410 415

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 27

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 27

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtcag 60
 gtccagctgc aggagt cagg ggctgaactg tcaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180
 ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240
 cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

 caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aaggatatt 360
 actacgttct actggggcca aggaccact ctcacagtct cctcggtag caccaagggc 420
 ccatcgttct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 480
 ggctgectgg tcaaggacta cttccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ct cagcgccc 540
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 600
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

 actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agacctgtgt accccttcta gagaggtcaa gttcaactgg 900
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
 agcacgtacc gtgtggtcag gctctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc cgggaggag 1140
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gectcccggtg 1260
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg 1320
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1413

<210> 28

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 28

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

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

 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80
 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly

 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

 130 135 140
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

145 150 155 160
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 180 185 190
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

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

 260 265 270
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 Leu Cys Thr Pro Ser Arg Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 385 390 395 400

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

450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 29
 <211> 1404
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 29
 atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtcag 60
 gtccagctgc aggagt cagg ggctgaactg tcaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180
 ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

 cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactgagca gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aaggatatt 360
 actacgttct actggggcca aggaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420
 ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggcctg 480
 ggctgectgg tcaaggacta ctccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ct caggcgcc 540
 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggct gtctacagt cctcaggact ctactcctc 600
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatic ttgtgacaaa 720
 actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 780
 ttcccccaaa aaccaagga caccctcatg atctccccga cccctgaggt cacatgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020
 gtctccaact tatgtacccc ttctagagcc cccatcgaga aaaccatctc caagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260
 gagggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
 ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 30

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 30

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ser Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 31

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 31

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag 60
 gtccagctgc aggagtccagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180

 ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240
 cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360
 actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420
 ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggcctg 480
 ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cgggtgacgg tgtctgtaa ctcaggcgcc 540
 ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgget gtctacagt cctcaggact ctactcctc 600

 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660
 aatcacaagc ccagcaacac caagtggtgac aagaaagtgg agcccaaatic ttgtgacaaa 720
 actcacacat gccaccctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaact tagctacccc ttctagagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccaggtea gectgacctg cctggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ctccgggtaa atga 1404

<210> 32

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 33

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 33

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag 60

gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aaggatatt 360

actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggttag caccaagggc 420

ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggcctg 480

ggctgctctg tcaaggacta cttccccgaa cgggtgacgg tgtcgtggaa ctgagcgccc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggtt gtectacagt cctcaggact ctactcctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaactg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatic ttgtgacaaa 720
 actcacacat gccaccctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccctc agtcttcctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagcccgcg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggtta 1080
 tgtaccctt ctcgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 1140
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atcccagcga catcgcctg 1200
 gaggggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260
 tccgagcgt ccttcttct ctacagcaag ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag 1320
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cacgcagaag 1380
 agcctctccc tgtctccggg taaatga 1407

<210> 34

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 34

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

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Leu Cys Thr Pro Ser Arg Glu Pro Gln
 355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 35

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 35

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag 60

gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg taaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct actggggcca aggcaccact ctacagtct cctcggctag caccaagggc 420

ccatcggtct tcccctggc accctctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttcccga cgggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 600
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660
 aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtgg agcccaaatic ttgtgacaaa 720
 actcacacat gccaccctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccctc agtcttctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 840
 gtgggtggagc tgagccacga agacctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtcaag 1020
 gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggtta 1080
 gctaccctt ctcgagaacc acaggtgtac acctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaagcttct atcccagcga catgcctgtg 1200
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260
 tccgacggct cttcttctc ctacagcaag ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag 1320
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgtctccggg taaatga 1407

<210> 36

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 36

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

340 345 350

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

355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 37

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 37

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtag 60

gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actggataaa acagaggcct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gctgacatc tgaggactct gcagttctatt actgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420

ccatcggctct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggcctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cgggtgacgg tgtctggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgct gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaaac caaggtggac aagaaagtg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 780

ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccgga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agacctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggtgaatg gcaaggagta caagtcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttc tctacagca gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacctctcc 1380

ctgtctccgg gatccttatg tacccttct agaggatcct ga 1422

<210> 38

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 38

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

305 310 315 320
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

 325 330 335
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460

Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Ser
 465 470

<210> 39

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 39

atgaacttcg ggetcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaagggtg ccagtgtcag 60
 gtccagctgc aggagtcagg ggctgaactg tcaaaacctg gggcctcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac ctttactage tactggctgc actggataaa acagaggcct 180
 ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240
 cagaacttca aggacaaggc cacattgact gcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300

caactgagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctcggctag caccaagggc 420

ccatcgggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcttacagt cctcaggact ctactcctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttctc 780

ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagtca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagc aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacgctctcc 1380

ctgtctccgg gatccttagc tacccttct agaggatcct ga 1422

<210> 40

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 40

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80

 Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 130 135 140

 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 145 150 155 160
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 165 170 175
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 180 185 190
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205

 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 210 215 220
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270

 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

tgggtaccagc agaaaccagg gcagctctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 240
 gaatctgggtg tcctgatcg cttcacaggc agcggatctg ggacagattt tactcttacc 300

 atcagcagag tacaagttga agacctggca atttattatt gtcaccaata cetctcctcg 360
 tggacgttcg gtggaggac caagctggag atcaaacgtc gtacggtggc tgcacatct 420
 gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 600
 ctgagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgectgc 660
 gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

 tag 723

<210> 42

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 42

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

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 720

aacaggggag agtgtag 738

<210> 44

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 44

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala

20 25 30

Val Ser Ala Gly Glu Asn Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Val Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg

65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Ile Tyr

100 105 110

Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

165 170 175

Asp Asn Ala Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

180 185 190
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 210 215 220
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

225 230 235 240
 Asn Arg Gly Glu Cys
 245

<210> 45

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 45

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gtttcaagg taccagatgt 60
 gacattcage tgaccacgtc tccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaacgtcact 120
 atgagctgta agtccagtc aagtgtttta tacagtgcaa atcacaagaa ctacttggcc 180
 tgggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 240

gaatctgggt tcctgatcg cttcacaggc agcggatctg ggacagattt tactcttacc 300
 atcagcagag tacaagttga agacctggca atttattatt gtcaccaata cctctcctcg 360
 tggacgttcg gtggaggac caagctggag atcaaacgtc gtacgggtgac tgcaccatct 420
 gtcttcatct tccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgcctc 540
 gccaccccca gccgcaatc gggtaactcc caggagagtg tcacagagca ggacagcaag 600
 gacagcacct acagcctcag cagcacctg acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 660

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 720
 aacaggggag agtgtag 738

<210> 46

<211> 245

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 46

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala

 20 25 30

Val Ser Ala Gly Glu Asn Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

 35 40 45

Val Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

 50 55 60

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg

65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

 85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Ile Tyr

 100 105 110

Tyr Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

 115 120 125

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

 130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

 165 170 175

Asp Asn Ala Leu Ala Thr Pro Ser Arg Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

 180 185 190

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

 195 200 205

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

 210 215 220

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

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga

1422

<210> 48

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 48

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1320

giggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1380

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaag a 1431

<210> 50

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 50

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr

115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Cys Thr Pro
 180 185 190

Ser Arg Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
 195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 225 230 235 240

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 275 280 285

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
 370 375 380

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

ccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1200
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1260
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggtccttct tctctacag caagctcacc 1320
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1380
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatg a 1431

<210> 52

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 52

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80

Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160

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

 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
 210 215 220
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 245 250 255
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 260 265 270

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

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

 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacttatgta ccccttctag agcccccatc 1080
 gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggttc 1200
 tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260
 accacgctc cctgctgga ctccgacggc tcctttctcc tctacagca gctcaccgtg 1320
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctg 1380
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1428

<210> 54

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 54

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe
 35 40 45
 Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Leu
 340 345 350
 Cys Thr Pro Ser Arg Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 370 375 380
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacttagcta ccccttctag agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatccccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

tatcccagcg acatgcctgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaatga 1428

<210> 56

<211> 475

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 56

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

 35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val

 100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr

 115 120 125

Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Leu
 340 345 350

Ala Thr Pro Ser Arg Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 355 360 365

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

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840

cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacce tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctctaccg tcctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gttatgtacc cttctctgag aaccacaggt gtacaccctg 1140

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1200

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggagccgga gaacaactac 1260

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 1320

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1380

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaatg a 1431

<210> 58

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 58

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Leu

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720

 gttgagccca aatcttgiga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780
 ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccet catgatctec 840
 cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg 1020
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
 accatctcca aagccaaagg gttagctacc cttctcgag aaccacaggt gtacaccctg 1140

 cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 1200
 ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 1260
 aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggtccttct tctctacag caagctcacc 1320
 gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct 1380
 ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tcctgtctc cgggtaaag a 1431

<210> 60

<211> 476

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 60

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

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

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 660

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc 840

cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctctaccg tctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgtgc tgactccga cggctccttc ttctctaca gcaagtcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tetgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggatcct tatgtacccc ttctagagga 1440

tctctga 1446

<210> 62

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 62

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

 35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly
 465 470 475 480
 Ser

<210> 63

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 63

atgaacttcg ggctcagctt gattttcctt gtccttgttt taaaaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgc agcagctcgg ggctgagctg gtgaggcctg ggtcctcagt gaagatttcc 120
 tgcaaggcct ctggctatgc attcagtagc tactggatga actgggtgaa gcagaggcct 180
 ggacagggtc ttgagtggat tggacagatt tggcctggag atggtgatac taactacaat 240

ggaaagtcca agggtaaagc cactctgact gcagacgaat cctccagcac agcctacatg 300
 caactcagca gcctagcatc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcaag acgggagact 360

acgacggtag gccgttatta ctatgctatg gactactggg gteaaggaac ctcagtcacc 420
 gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacccctc ctccaagagc 480
 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgaaccggtg 540
 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600
 cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tggcctccag cagcttgggc 660
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720
 gttgagccca aatcttga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagcttt cctcttcccc caaaaacca aggacaccct catgatctcc 840
 cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 960
 cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctctaccg tcttgacca ggactggctg 1020
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1140
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg ctctctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260
 cctccctgctc tggactccga cggtctcttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1320
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tctctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggatcct tagctacccc ttctagagga 1440
 tcctga 1446

<210> 64

<211> 481

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 64

Met Asn Phe Gly Leu Ser Leu Ile Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly

1 5 10 15
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe
 35 40 45
 Ser Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

<400> 65

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60
 gatatacttg tcacccaac tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagtatttt gaactggtac 180

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 240
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaacggcgta cgggtgctgc accatctgtc 420
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg 480
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctcaa 540
 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 660
 gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 720

<210> 66

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 66

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

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

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

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 67

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 67

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatcttgc tcacccaac tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattht gaactggtag 180
 caacagattc caggacagcc acccaaacct ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 240

 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacggcgta cggtaggctgc accatctgtc 420
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctctgc 540
 acccccagcc ggcaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac 600
 agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 660

gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 720
 aggggagagt gttag 735

<210> 68

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 68

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 225 230 235 240
 Arg Gly Glu Cys

<210> 69

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 69

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggcttc ctgttgctct gtttcaagg taccagatgt 60
 gatatcttgc tcacccaacc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 180

caacagattc caggacagcc acccaaaact ctcactatg atgcatcaa tctagtttct 240
 gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 360
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacggcgta cgggtgctgc accatctgtc 420
 ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480
 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctcgcc 540
 acccccagcc ggcaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac 600

agcacctaca gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa 660
 gtctacgct gcgaagtac ccatacgggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 720
 aggggagagt gttag 735

<210> 70

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 70

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Leu Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys

100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210

215

220

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn

225

230

235

240

Arg Gly Glu Cys

<210> 71

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Ala Ser Thr Lys Gly Pro

1

5

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr

1

5

<210> 73

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Pro Glu Pro Val

1

<210> 74

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

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

1 5 10 15

Gln Ser Ser Gly Leu

20

<210> 75

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Thr Gln Thr Tyr

1

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

His Lys Pro Ser Asn

1 5

<210> 77

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly

20

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Phe Pro Pro Lys Pro

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 79

Ile Ser Arg Thr Pro

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 80

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 81

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Gln Tyr Asn Ser Thr

1 5

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Val Leu Thr Val Leu

1 5

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

1 5

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn

1 5 10

<210>

> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

Tyr Pro Ser Asp Ile

1 5

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 88

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

1 5 10

<210> 90

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Pro Gly Lys

<210> 91

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 91

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

1 5 10

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 92

Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 93

Ser Gln Leu Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 94

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 94

Ala Ala Phe Met Thr Gly Arg

1 5

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

Ala Ala Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 96

Ser Ala Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 97

Ala Ser Ile Leu Thr Gly Lys

1 5

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 98

Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 99

Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu

1 5

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 100

Ala Ser Ile Leu Ile Thr Gly

1 5

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 101

Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg

1 5

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 102

Ser Ala Ile Met Thr Gly Arg

1 5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Ser Ala Ile Val Thr Gly Arg

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Thr Asn Leu Trp Arg Gly

1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 105

Thr Asn Leu Trp Arg Gly Gln

1 5

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 106

Thr Asn Leu Cys Ala Ala Ser

1 5

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 107

Val Ser Leu Trp Thr Gly Lys

1 5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 108

Ser Met Leu Leu Thr Gly

1 5

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

Ser Met Leu Leu Thr Gly Asn

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<400> 110

Ser Met Leu Leu Thr Gly Thr

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<400> 111

Ala Ser Phe Met Ala Gly Gln
1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 112

Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu
1 5

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 113

Gly Ser Leu Phe Thr Gly Arg
1 5

<210> 114

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 114

Cys Gly Pro Ser Arg Ser
1 5

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 115

Cys Gly Pro Ser Arg

1 5

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 116

Met Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 117

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Val Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 118

Leu Cys Ser Pro Ser Arg

1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 119

Leu Cys Ala Pro Ser Arg

1 5

<210> 120

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 120

Leu Cys Val Pro Ser Arg

1 5

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 121

Leu Cys Gly Pro Ser Arg

1 5

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 122

Ile Cys Thr Pro Ala Arg

1 5

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 123

Leu Cys Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 124

Met Cys Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 125

Val Cys Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 126
<211> 6

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 126

Leu Cys Ser Pro Ser Lys

1 5
<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 127

Leu Cys Ala Pro Ser Lys

1 5
<210> 128

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Leu Cys Val Pro Ser Lys

1 5

<210> 129

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

Leu Cys Gly Pro Ser Lys

1 5

<210> 130

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Leu Cys Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 131

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 131

Ile Cys Thr Pro Ala Ala

1 5

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 132
Met Cys Thr Pro Ser Ala
1 5

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 133

Val Cys Thr Pro Ser Ala
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 134

Leu Cys Ser Pro Ser Ala
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 135

Leu Cys Ala Pro Ser Ala
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

Leu Cys Val Pro Ser Ala

1 5

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 137

Leu Cys Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 138

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 138

Leu Gly Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 139

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 139

Met Gly Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 140

<211> 6

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 140
Val Gly Thr Pro Ser Arg
1 5
<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 141
Leu Gly Pro Ser Arg
1 5
<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 142
Leu Gly Ala Pro Ser Arg
1 5
<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 143

Leu Gly Val Pro Ser Arg

1 5

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 144

Leu Gly Gly Pro Ser Arg

1 5

<210> 145

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 145

Ile Gly Thr Pro Ala Arg

1 5

<210> 146

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 146

Leu Gly Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 147
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 147

Met Gly Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 148

Val Gly Thr Pro Ser Lys

1 5
<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 149

Leu Gly Ser Pro Ser Lys

1 5
<210> 150
<211> 6
<212> PRT

<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 150
Leu Gly Ala Pro Ser Lys
1 5
<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220>
><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 151
Leu Gly Val Pro Ser Lys
1 5
<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)
<400> 152
Leu Gly Gly Pro Ser Lys
1 5
<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> FORMYLATION
<222> (2)..(2)

<400> 153

Leu Gly Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 154

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 154

Met Gly Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 155

Val Gly Thr Pro Ser Ala

1 5

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 156

Leu Gly Ser Pro Ser Ala

1 5

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 157

Leu Gly Ala Pro Ser Ala

1 5

<210> 158

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> FORMYLATION

<222> (2)..(2)

<400> 158

Leu Gly Val Pro Ser Ala

1 5

<210> 159

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 159

Leu Gly Gly Pro Ser Ala

1 5

<210> 160

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 160

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

1 5 10

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

1 5

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

Val Ala Gly Pro Ser

1 5

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 163

Val Leu Thr Val Val

1 5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 164

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

1 5

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 166

Met Thr Lys Asn Gln

1 5

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 167

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser

1 5 10

<210> 168

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Gly Gly Thr

1 5 10

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 169

Phe Pro Glu Pro Val

1 5

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 170

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

1 5 10 15

Ser Ser Gly

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 171

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp

1 5 10

<210> 172

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 172

Cys Pro Arg Cys Pro Lys Pro

1 5

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 173

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

1 5 10

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 174

Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn

1 5

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 175

His Glu Ala Leu His Asn Arg

1 5

<210> 176

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 176

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 177

Ser Thr Lys Gly Pro

1 5

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 178

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

1 5 10

<210> 179

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 179

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

1 5

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 180

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser

1 5

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 181

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 182

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn

1 5 10

<210> 183

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 183

Gly Asn Val Phe

1

<210> 184

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 184

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Leu Gly Lys

<210> 185

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 185

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu

1 5 10

<210> 186

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 186

Gln Pro Asp Gly Asn

1 5

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 187

Val Gln Gly Phe Phe Pro Gln Glu Pro Leu

1 5 10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 188

Ser Gly Gln Gly Val Thr Ala Arg Asn Phe Pro

1 5 10

<210> 189

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 189

Ser Gly Asp Leu Tyr Thr Thr

1 5

<210> 190

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 190

Pro Ala Thr Gln

1

<210> 191

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 191

His Arg Pro Ala

1

<210> 192

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 192

Leu Leu Gly Ser Glu

1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 193

Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val

1 5

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 194

Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro

1 5 10

<210> 195

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 195

Gly Cys Tyr Ser

1

<210> 196

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 196

Cys Ala Glu Pro

1

<210> 197

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 197

Ser Gly Asn Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser

1 5 10 15
Glu Glu Leu Ala Leu Asn Glu Leu

20

<210> 198

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 198

Ala Arg Gly Phe Ser

1 5

<210> 199

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 199

Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro Arg Glu Lys Tyr

1 5 10

<210> 200

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 200

Ala Ala Glu Asp

1

<210> 201

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 201

His Glu Ala Leu

1

<210> 202

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 202

Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro Thr His Val Asn Val Ser Val Val

1 5 10 15

Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys Tyr

 20 25

<210> 203

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 203

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

1 5

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 204

Asn Ser Gly Ala Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly

1 5 10

<210> 205

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 205

Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 206

Asn Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Pro

1 5

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 207

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

1 5

<210> 208

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 208

Lys Ala Lys Gly Leu Cys Thr Pro Ser Arg

1 5 10

<210> 209

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 209

Leu Cys Thr Pro Ser

1 5

<210> 210

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 210

Arg Thr Val Ala Ala Pro

1 5

<210> 211

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 211

Tyr Pro Arg Glu Ala

1 5

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 212

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 213

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

1 5

<210> 214

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 214

His Gln Gly Leu Ser Ser

1 5

<210> 215

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 215

Arg Gly Glu Cys

1

<210> 216

<211> 6

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 216

Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 217

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val

1 5

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 218

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

1 5

<210> 219

<211> 6

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 219

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

1 5

<210> 220

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 220

Asp Asn Ala Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gln Ser Gly Asn

1 5 10

<210> 221

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 221

Asp Asn Ala Leu

1

<210>

222

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 222

Gln Ser Gly Asn

1

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 223

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 224

Ser His Glu Asp Pro Glu Val

1 5

<210> 225

<211>

5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 225

Asp Ser Asp Gly Ser

1 5

<210> 226

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 226

Ser Leu Ser Pro Gly Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Ser

1 5 10

<210> 227

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 227

Pro Arg Glu Ala

1

<210> 228

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 228

Gln Ser Ser Gly Leu

1 5

<210> 229

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 230

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 230

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro

1 5 10 15

Glu Leu Leu Gly Gly

20